

**ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ТЕРАПИИ И
ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ» МЗ РФ**

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)

**ДИССЕРТАЦИЯ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

К.В. Давтян

Москва – 2021 г

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	2
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Анатомия, физиология и патофизиология ушка левого предсердия.....	10
1.2. Медикаментозная профилактика инсульта при фибрилляции предсердий. Пероральные антикоагулянты.	15
1.2.1. Антагонисты витамина К.	16
1.2.2. Прямые пероральные антикоагулянты.	18
1.3. Методы изоляции ушка левого предсердия.	19
1.3.1. Хирургические методы.....	19
1.3.2. Чрескожные методы.	21
1.4. Ведение пациентов, подвергающихся имплантации окклюдера в ушко левого предсердия.	33
1.4.1. Отбор и предварительное обследование пациентов.	33
1.4.2. Антитромботическая терапия после имплантации окклюдера.....	34
1.4.3. Методы визуализации после имплантации окклюдера.	35
1.5. Клинические исследования, сравнивающие окклюдеры Watchman и ACP.	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	43
2.1. Дизайн исследования.....	43
2.2. Характеристика пациентов.....	47
2.3. Методы исследования.	54
2.3.1. Отбор и предварительное обследование пациентов.	54
2.3.2. Лабораторные и инструментальные методы обследования.....	55
2.3.3. Имплантация окклюдирующего устройства.	57
2.3.3. Антитромботическая терапия после имплантации окклюдера.....	60
2.3.4. Чреспищеводная эхокардиография после имплантации окклюдера.	62
2.4. Методы статистического анализа.	62
ГЛАВА 3. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.....	64
3.1. Особенности имплантации устройств для окклюзии ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий.	64
3.2. Результаты проспективного наблюдения за пациентами с фибрилляцией предсердий после имплантации окклюдирующего устройства в ушко левого предсердия. Первичные и вторичные конечные точки эффективности и безопасности. Чистая клиническая выгода.	70
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	91
ВЫВОДЫ.....	91
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	94
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	98

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы.

Фибрилляция предсердий (ФП) – распространённое нарушение сердечного ритма, которое связано со значительным повышением риска инсульта и/или системных эмболий (СЭ) и смерти. Так, у пациентов с неклапанной ФП риск инсульта выше, чем у лиц без ФП, примерно в 5 раз, тогда как у больных ФП со стенозом или механическим протезом митрального клапана – в 17 раз [116]. Наличие ФП независимо ассоциируется с 2-кратным увеличением риска смерти от всех причин у женщин и с 1,5-кратным – у мужчин [7; 14; 106]. По современным данным [50; 45; 68], 20–30% всех ишемических инсультов происходит вследствие ФП, а в структуре всех инсультов у больных ФП доля кардиоэмболического инсульта составляет 65% (18% приходится на некардиоэмболические причины и 17% – на неустановленную этиологию) [84].

Источником тромбоэмболий при ФП чаще всего (в 90% случаев при неклапанной ФП, в 57% – при клапанной ФП) является ушко левого предсердия (УЛП), которое представляет собой вырост стенки левого предсердия (ЛП), похожий на слепой мешок. Узкая конусовидная форма УЛП и неровность внутренней поверхности, представленной гребенчатыми мышцами и мышечными трабекулами, способствуют тромбообразованию в его полости из-за стаза крови, возникающего при снижении эффективности сокращений ЛП во время эпизода ФП. Важную роль в патогенезе тромбоэмболий также играет гиперкоагуляция, обусловленная изменениями в миокарде и эндокарде на фоне ФП. Состояние гиперкоагуляции может усугубляться на фоне некоторых хронических заболеваний, например, хронической сердечной недостаточности (ХСН), сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца. Подобная гиперкоагуляция может приводить к инсульту и вне приступов ФП. В проспективном наблюдательном исследовании TRENDS [43] данные с имплантированных мониторов электрокардиограмм (ЭКГ) показали, что в

45% случаев инсульта развиваются вне пароксизма ФП, когда в течение как минимум 30 суток до инсульта у пациентов регистрировался синусовый ритм.

Основным способом профилактики тромбоэмболических осложнений у больных ФП является длительная (фактически пожизненная) антикоагулянтная терапия. В настоящее время в арсенале врачей имеется 2 группы пероральных антикоагулянтов: антагонисты витамина К (АВК) и так называемые «не-АВК» пероральные антикоагулянты (НОАК). 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 (особенно внутричерепные и желудочно-кишечные кровотечения), которые в ряде случаев могут оказаться фатальными.

Именно поэтому врачи зачастую воздерживаются от назначения антикоагулянтов пациентам с ФП даже при отсутствии явных противопоказаний, а пациенты не принимают рекомендованные препараты [60]. Так, ситуацию с частотой приёма АВК у больных ФП в реальной клинической практике принято описывать «правилом половин»: при наличии показаний только половина врачей назначают АВК; через 6–12 месяцев около 50% пациентов прекращают приём препарата; при этом среди больных, принимающих АВК, целевых значений показателя TTR (time in the therapeutic range – время пребывания значений международного нормализованного отношения в терапевтическом диапазоне) достигают только половина из них [1]. По сравнению с АВК применение НОАК является более простым и удобным как для врачей, так и для пациентов и, несомненно, способствует повышению приверженности к длительному лечению. Тем не менее значительная часть пациентов по разным причинам (наличие противопоказаний для антикоагулянтной терапии, возникновение кровотечений и других побочных эффектов, снижение качества жизни,

связанное с необходимостью постоянного приёма антикоагулянтов и др.) не может длительно принимать антикоагулянты, поэтому в таких случаях актуальны способы немедикаментозной профилактики инсульта, одним из которых является эндоваскулярная имплантация специальных устройств, изолирующих УЛП, называемых окклюдерами.

В соответствии с международными клиническими руководствами, эндоваскулярную изоляцию УЛП рекомендуется выполнять пациентам с неклапанной ФП и высоким риском инсульта, которым противопоказана антикоагулянтная терапия. В Германии и Швейцарии имплантация окклюдера в УЛП (ОУЛП) включена в стандарты лечения ещё в 2010 г., тогда как в США одобрение данной процедуры организацией FDA (Food and Drug Administration) было получено только в 2014 г. В нашей стране имплантация окклюдера в УЛП проводится спорадически.

В настоящее время во всём мире для изоляции УЛП чаще всего используют 2 вида окклюдеров: Watchman (Boston Scientific, Natick, 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. Однако до сих пор отсутствуют многоцентровые клинические исследования, в которых данные устройства сравнили бы между собой.

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 окклюдирующих 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 окклюдизирующих 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.

При прямом сравнении двух окклюдизирующих устройств впервые установлено, что окклюдер Watchman обладает преимуществами над устройством Amplatzer Cardiac Plug по безопасности, тогда как окклюдер Amplatzer Cardiac Plug, напротив, превосходит устройство Watchman по эффективности. Однако при анализе чистой клинической выгоды ни один из окклюдеров не обнаружил значимого превосходства над другим.

Практическая значимость

Показано, что при 100%-ном техническом успехе процедуры имплантации 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.

Подтверждено, 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.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Технический успех имплантации окклюдера в УЛП составляет 97,2% при использовании устройства Watchman, 100% – устройства АСР, 98,5% – любого из двух окклюдеров при невысокой частоте интраоперационных осложнений (0% – при применении устройства Watchman; 6,5% – устройства АСР; 3% – любого из двух окклюдеров).
2. Имплантация любого из окклюдирующих устройств в УЛП соотносится с невысокой (4,6% в год) частотой неблагоприятных событий в течение 12 месяцев после процедуры и ассоциируется со снижением риска ишемического инсульта на 48%. Окклюдер Amplatzer Cardiac Plug имеет преимущества над устройством Watchman по эффективности (суммарная частота событий первичной конечной точки эффективности составила 1,1% в группе АСР против 7,6% в группе WD; $p=0,038$).
3. Устройство Watchman обладает преимуществами над окклюдером Amplatzer Cardiac Plug по безопасности (суммарная частота событий первичной конечной точки безопасности составила 0% в группе WD против 5,4% в группе АСР; $p=0,019$).
4. При анализе чистой клинической выгоды ни один из окклюдеров не обнаружил значимого превосходства над другим.

Достоверность выводов и рекомендаций

Достаточное число пациентов (общее количество 200 пациентов), сопоставимое число пациентов в каждой из сравниваемых групп (108 и 92), многоцентровый характер исследования, отсутствие конфликта интереса исполнителей, детальный анализ с применением современных статистических методов и специализированного программного обеспечения свидетельствуют о высокой достоверности полученных результатов, выводов и рекомендаций в рамках диссертационной работы.

Личное участие автора

Участие в разработке дизайна исследования; скрининге 40 пациентов, пролеченных в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» МЗ РФ, непосредственное участие в имплантации окклюдеров ушка левого предсердия; наблюдение пациентов после процедуры имплантации устройств; сбор данных о всех 200 пациентах из всех клиник-участников России; создание базы данных пациентов; введение результатов опроса и клинико-инструментальных данных, полученных из других медицинских центров пациентов в базу данных; систематизация и аналитическая работа с базой данных, включившей 200 пациентов; участие в итоговой статистической обработке данных; публикации и доклады результатов исследования.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Анатомия, физиология и патофизиология ушка левого предсердия.

Источником тромбоэмболий при неклапанной ФП чаще всего является тромбоз УЛП. Анализ 23 исследований показал [30; 32], что частота выявления внутрисердечных тромбов у пациентов с неклапанной ФП составляет 15% [79], при этом у подавляющего большинства (90%) из них тромбы были локализованы в УЛП [19].

УЛП – это небольшое мышечное образование, которое отходит от ЛП и представляет собой слепо оканчивающуюся сумку длиной примерно 2–4 см. Чаще всего УЛП находится на передней поверхности сердца в левой атриовентрикулярной борозде и интимно прилежит к левой огибающей артерии, сзади от УЛП располагается левая верхняя лёгочная вена, медиально и книзу – кольцо митрального клапана, латерально – левый диафрагмальный нерв. Оно меньше по размерам, чем ушко правого предсердия.

УЛП имеет сложную структуру, которая отличается от таковой ЛП, поскольку они имеют различное происхождение. УЛП является рудиментом эмбрионального ЛП, в то время как остальная часть полости ЛП образуется посредством роста лёгочных вен [104].

В большинстве (69%) случаев устье УЛП имеет овальную форму, тогда как круглая форма выявляется значительно реже (в 5,7% случаев). Шейка УЛП относительно узкая, а его эндокардиальная поверхность неоднородна из-за гребенчатых мышц. Анатомические параметры УЛП достаточно переменны: диаметр составляет от 10 до 40 мм, а максимальная глубина – от 16 до 51 мм [106]. Следует отметить, что при синусовом ритме линейные размеры устьев изменяются минимально (максимальное изменение составляет всего 1–2 мм), тогда как во время ФП подобных колебаний не наблюдается [102].

Ушко состоит из долек, количество которых может варьировать. Патоморфологическое исследование [113] показало, что в 77% случаях УЛП имеет 2 или 3 дольки, а в 20% выявляется одна доля. По данным Veinot J. P. и соавт. [113], выполнивших 500 аутопсий, УЛП состоит из двух и более долей более чем в двух третях случаев; как правило, эти доли располагаются в разных плоскостях. Чаще всего они ориентированы к левой атриовентрикулярной борозде и к базальной поверхности левого желудочка (ЛЖ). Это нужно иметь в виду при проведении исследований для исключения тромбоза полости УЛП или отдельной его доли, поскольку невозможность визуализации всех долей УЛП может быть причиной гиподиагностики тромбоза УЛП. Наличие нескольких долек и повышенная трабекулярность создают идеальные условия для стаза крови и гиперкоагуляции.

На сегодняшний день наиболее точными неинвазивными методами визуализации УЛП и оценки его анатомических особенностей являются компьютерная томография (КТ) с высокой разрешающей способностью и чреспищеводная эхокардиография (ЧП-ЭхоКГ) с возможностью трёхмерной реконструкции. Магнитно-резонансная томография (МРТ) является новым и эффективным методом выявления тромбов в УЛП, но её использование в клинической практике ограничено высокой стоимостью и трудозатратами на одну процедуру [2]. Следует отметить, что УЛП не доступно визуализации при проведении трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ).

По данным исследований [32], УЛП может иметь различную форму: длинную, узкую, трубчатую, крючкообразную. Применение КТ и МРТ позволило выделить несколько вариантов строения УЛП, из которых наиболее распространёнными являются следующие [30]:

- 1) «куриное крыло» (48%), для которого характерно наличие изгиба;
- 2) «кактус» (30%), для которого характерно наличие доминирующей центральной доли и вторичных маленьких долек, отходящих в верхнем и нижнем направлениях;

- 3) «ветряной носок» (19%) характеризуется одной доминирующей долей;
- 4) «цветная капуста» (3%) отличается короткой длиной и наличием множественных мелких долек, что определяет сложную внутреннюю структуру.

При гистологическом исследовании УЛП определяется один слой эндотелия и различной толщины гребенчатые мышцы [102]. Толщина стенки УЛП 1 мм, однако толщина переднебоковой стенки, близкой к митральному клапану, составляет всего 0,5 мм, о чём следует помнить при проведении интервенционных вмешательств и быть особенно осторожными при манипуляциях в этой зоне.

УЛП выполняет несколько важных функций: резервуарную, эндокринную, является «хранилищем» стволовых клеток, которые принимают участие в регенерации сердца при инфаркте миокарда [6; 13; 87]. УЛП является более растяжимым, чем остальная часть ЛП, поэтому может выступать в качестве резервного объёма крови во время систолы ЛЖ, при этом сократительные движения УЛП увеличивают наполнение ЛЖ в позднюю диастолу [82]. В экспериментальном исследовании [108] продемонстрировано, что временное отключение УЛП от системного кровотока при кардиохирургических вмешательствах увеличивает давление в ЛП и сопровождается ускорением трансмитрального кровотока.

В УЛП присутствуют чувствительные к растяжению рецепторы, способные влиять на частоту сердечных сокращений и секрецию предсердного натрийуретического пептида в ответ на изменение давления в предсердиях. Так, около 30% натрийуретического пептида вырабатывается клетками УЛП. В условиях эксперимента установлено [80], что инфузия жидкости в ЛП приводит к увеличению частоты сердечных сокращений и диуреза, что подтверждает роль УЛП в регуляции сердечного ритма и водно-электролитного баланса [53].

Патогенез тромбоза УЛП соответствует положениям триады Р. Вирхова [115] 1) стаз крови; 2) дисфункция; 3) гиперкоагуляция. Ведущим

механизмом тромбоза УЛП является стаз крови, которому способствуют анатомические особенности УЛП: в первую очередь, его узкая конусовидная форма, а также неровность внутренней поверхности, представленной мышечными трабекулами и гребенчатыми мышцами.

В ряде исследований [34; 96] было показано, что по сравнению с синусовым ритмом при ФП пиковая скорость кровотока снижается практически вдвое. При синусовом ритме происходят самостоятельные сокращения ЛП и его ушка, что способствует их активному опорожнению. ФП приводит к дилатации полости ЛП и нарушению его сократительной функции. При ФП опорожнение УЛП происходит пассивно за счёт сокращения прилежащей стенки ЛЖ, поскольку отсутствует полноценная систола предсердий. Это приводит к замедлению кровотока в УЛП, а нарушение сократительной способности ЛЖ превращает УЛП в статический мешок, заполненный кровью, что способствует тромбообразованию [2].

Снижение скорости кровотока в ЛП и его ушке при ФП взаимосвязано с нарушениями в системе гемостаза. Так, при ФП происходит активация свёртывающей системы крови, что проявляется повышением уровня таких маркёров, как протромбин 1 и 2 типа, фибринопептид А, комплекс тромбин-антитромбин, бета-тромбоглобулин, D-димер, фибриноген, тканевой активатор плазминогена; нарушается функция эндотелия, на что указывает повышение уровня фактора фон Виллебранда – маркёра повреждения эндотелия [51; 59; 85]. В конечном итоге ФП приводит к повреждению, воспалению и фиброзу эндотелия ЛП, особенно в УЛП [38].

Для диагностики тромбоза УЛП обычно проводят ЧП-ЭхоКГ, обладающую высокой чувствительностью и специфичностью – 92% и 98% соответственно [16]. Основным признаком наличия тромба в ЛП и УЛП является регистрация дополнительного эхосигнала в полости ЛП или его ушка, обладающего некоторой подвижностью, причём этот сигнал сохраняется при изменении угла сканирования [2]. Помимо диагностики тромбоза, ЧП-ЭхоКГ позволяет оценить наличие и степень спонтанного

эхоконтрастирования (СЭК) и измерить величину пиковой скорости кровотока в УЛП.

Феномен СЭК проявляется в визуализации «вихреобразного», замедленного потока крови в полости ЛП и УЛП [4]. Он обусловлен своеобразным «сладжированием» форменных элементов крови, возникающих в результате замедления кровотока в ЛП и УЛП и увеличения вязкости крови при ФП [16; 17; 34]. Агрегаты форменных элементов обладают большими размерами и меньшей скоростью движения, чем единичные клетки крови, поэтому этот медленный «кружащийся» поток становится различимым при ультразвуковом исследовании. Этот феномен частот сопутствует наличию тромба в ЛП и УЛП, однако может быть выявлен и самостоятельно [18; 34]. Согласно классификации, предложенной Fatkin D. и соавт. [34], выделяют 4 степени СЭК: 0–I (слабая), I–II (слабо-умеренная), II–III (умеренная) и III–IV (сильная).

Величина пиковой скорости кровотока отражает гемодинамику в УЛП. При помощи ЧП-ЭхоКГ описаны 3 основных типа потока крови в УЛП [41]:

- тип I – характеризуется регулярным двухфазным опорожнением/выбросом крови, выявлен при синусовом ритме;
- тип II – характеризуется быстрым и частым наполнением и опорожнением УЛП, выявлен при ФП;
- тип III – характеризуется сильным снижением скорости потоков; выявлен при тромбозе УЛП.

Пиковая скорость кровотока снижается пропорционально увеличению степени СЭК, а у пациентов с тромбозом УЛП её значения самые низкие, поэтому снижение пиковой скорости кровотока в УЛП рассматривается как один из сильнейших предикторов тромбообразования [109].

Форма и размер УЛП являются дополнительными факторами риска тромбообразования. Так, феномен СЭК чаще выявляется в УЛП большого размера со сложной анатомией [30].

1.2. Медикаментозная профилактика инсульта при фибрилляции предсердий. Пероральные антикоагулянты.

Лечение ФП направлено не только на уменьшение симптоматики посредством контроля ритма и частоты сердечных сокращений, но и на улучшение прогноза больных за счёт профилактики кардиоэмболического инсульта/СЭ при помощи антикоагулянтной терапии. В настоящее время доказано, что применение пероральных антикоагулянтов позволяет предотвратить возникновение большинства инсультов у больных ФП и способствует увеличению продолжительности жизни [47; 75; 101]. Данный подход превосходит по эффективности терапию ацетилсалициловой кислотой (АСК) или отсутствие антикоагулянтной терапии у пациентов с различными факторами риска инсульта [25; 48].

Использование антикоагулянтов при ФП практически всегда имеет значительное клиническое преимущество, за исключением пациентов с низким риском инсульта. Поэтому перед назначением антикоагулянтов необходимо оценить риск инсульта при помощи шкалы CHA₂DS₂-VASc [67], в соответствии с которой риск инсульта стратифицируют в зависимости от возраста, пола и наличия ряда заболеваний (АГ, ХСН, СД, атеросклероза периферических артерий, инфаркта миокарда и инсульта в анамнезе). Осенью 2020 г. в рекомендациях Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению ФП [52] опубликована обновлённая шкала CHA₂DS₂-VASc, в которой были уточнены некоторые клинические показатели. Так, в категорию «сердечная недостаточность» включили гипертрофическую кардиомиопатию, а в «сосудистые заболевания» добавили ангиографически подтверждённую ишемическую болезнь сердца. Согласно шкале, возраст старше 75 лет и инсульт в анамнезе оцениваются в 2 балла, остальные показатели – в 1 балл. Минимальная сумма баллов – 0, максимальная – 9. Сумма баллов 0–1 у мужчин и 0–2 у женщин указывает на низкий риск инсульта; ≥ 2 баллов у мужчин и ≥ 3 баллов у женщин – на высокий. Назначение антикоагулянтов абсолютно показано пациентам с высоким риском инсульта.

Следует отметить, что изначально для оценки риска инсульта при неклапанной ФП использовали шкалу CHADS₂, которая включала 5 клинических показателей: возраст, ХСН, АГ, СД и инсульт в анамнезе. Во всех рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) по изучению НОАК при неклапанной ФП (RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48) для оценки риска инсульта использовали именно эту шкалу. Однако опыт её применения в клинической практике показал, что она недостаточно точно идентифицирует пациентов с низким и умеренным риском инсульта, поэтому в 2010 г. она была модифицирована и переименована в CHA₂DS₂-VASc [93].

В настоящее время для медикаментозной профилактики инсульта при неклапанной ФП применяются 2 группы препаратов: АВК и НОАК.

1.2.1. Антагонисты витамина К.

Варфарин является наиболее изученным АВК с более чем 60-летним опытом применения в качестве перорального антикоагулянта. Механизм его действия заключается в уменьшении образования в печени четырёх витамин К-зависимых факторов свёртывания крови (II, VII, IX и X), что приводит к снижению синтеза тромбина.

Крупные проспективные исследования, выполненные более 20 лет назад (AFASAK, BAATAF, SPAF, SPINAF, EAFTA, CAFA), продемонстрировали высокую эффективность варфарина в профилактике кардиоэмболического инсульта при ФП. Мета-анализ [86] этих исследований обнаружил снижение относительного риска (ОР) инсульта при лечении варфарином на 64% по сравнению с плацебо.

Несмотря на несомненную эффективность, применение варфарина сопряжено с некоторыми трудностями, к которым относят: 1) медленное начало/прекращение действия; 2) необходимость подбора индивидуальной дозы препарата, что требует времени и задерживает наступление антикоагулянтного эффекта; 3) потребность в регулярном (не реже 1 раза в

месяц) лабораторном контроле над уровнем антикоагуляции посредством определения международного нормализованного отношения (МНО); 4) множественные пищевые и лекарственные взаимодействия; 5) «узкое» терапевтическое окно; 6) генетически обусловленную повышенную чувствительность к варфарину, которая клинически проявляется в виде повышения частоты кровотечений, потребности в более низких дозах препарата, необходимых для достижения терапевтических значений МНО, а также нестабильности значений МНО, которая в свою очередь также повышает риск кровотечений.

Основную опасность при лечении варфарином представляют геморрагические осложнения: частота больших кровотечений варьирует от 0,3% до 4,2% в год, а малых – от 9% до 26,5% в год [27; 36]. Геморрагические осложнения в ряде случаев могут быть фатальными, а после эпизода серьёзного кровотечения антикоагулянтную терапию чаще всего не возобновляют, невзирая на высокий риск инсульта/СЭ.

Помимо этого, существует ряд противопоказаний для назначения антикоагулянтов: 1) геморрагический инсульт в анамнезе; 2) активное кровотечение; 3) патология системы гемостаза любой этиологии; 4) кровотечения в анамнезе; 5) индивидуальная непереносимость или аллергия на препарат; 6) наличие заболеваний или состояний, потенциально опасных развитием кровотечений (внутричерепные аневризмы и сосудистые мальформации; язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки в стадии обострения; хронические заболевания печени и почек с нарушением их функций; портальная гипертензия с варикозным расширением вен пищевода; АГ, резистентная к гипотензивной терапии и др.); 8) отсутствие возможности лабораторного контроля над уровнем антикоагуляции при использовании варфарина.

По этим и ряду других причин многие пациенты с ФП не могут принимать антикоагулянты и выбирают альтернативные немедикаментозные способы профилактики тромбоэмболических осложнений.

1.2.2. Прямые пероральные антикоагулянты.

Более 10 лет назад на фармацевтическом рынке появилась новая группа пероральных антикоагулянтов, которая составила серьёзную конкуренцию варфарину. В отличие от АВК, обладающих непрямым механизмом действия, НОАК являются прямыми селективными ингибиторами только одного фактора свёртывания крови – II или X. Соответственно, выделяют 2 группы НОАК: прямые ингибиторы тромбина, представителем которых является дабигатрана этексилат, и прямые ингибиторы Ха фактора, к которым относят ривароксабан, апиксабан и эдоксабан (последний в нашей стране пока не зарегистрирован).

По сравнению с АВК использование НОАК более удобно как для врача, так и для пациента. Для НОАК характерны быстрое начало/прекращение действия, минимальные лекарственные взаимодействия, отсутствие взаимодействия с пищевыми продуктами. Препараты назначают в фиксированных дозах; рутинный лабораторный контроль над уровнем антикоагуляции не требуется.

Эффективность и безопасность применения НОАК при неклапанной ФП были изучены в крупных РКИ: дабигатран – в RE-LY [26], ривароксабан – в ROCKET AF [95], апиксабан – в ARISTOTLE [44], эдоксабан – в ENGAGE AF-TIMI 48 [42]. Во всех РКИ терапию НОАК сравнили с варфарином. Мета-анализ всех РКИ [101] показал, что по сравнению с варфарином применение НОАК снижало риск инсульта/СЭ на 19% (ОР 0,81; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,73–0,91; $p < 0,001$) с тенденцией к снижению риска большого кровотечения на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,73–1,00; $p = 0,06$), однако повышало риск больших желудочно-кишечных кровотечений на 25% (ОР 1,25; 95% ДИ 1,01–1,55; $p = 0,04$).

Безусловно, внедрение в клиническую практику НОАК позволило значительно снизить риск неблагоприятных событий и улучшить исходы у пациентов с ФП, упростить лечение и повысить приверженность к нему,

однако несмотря на это, всё равно остаются пациенты, которые по тем или иным причинам не могут длительно принимать антикоагулянты и нуждаются в немедикаментозных способах профилактики инсульта/СЭ. У таких пациентов адекватной альтернативой антикоагулянтной терапии могут быть хирургические методы изоляции УЛП.

1.3. Методы изоляции ушка левого предсердия.

1.3.1. Хирургические методы.

Существуют различные оперативные техники изоляции УЛП: лигирование шейки, наложение скобок, кисетного шва, наложение шва со стороны эндокарда, ампутация ушка с ушиванием места ампутации аутологичным перикардом, торакоскопическое наложение швов или скобок [96]. Прошивание УЛП, в т. ч. с его ампутацией, часто является стандартным дополнением к операциям на митральном клапане [1]. Однако все эти процедуры имеют ряд ограничений, в первую очередь, возможную неполную изоляцию УЛП.

Впервые резекция УЛП проведена Madden J. L. в 1949 г. [78], а затем в 1950 г. подобные вмешательства выполнили Beal J. M. и соавт. [12]. В дальнейшем резекцию УЛП осуществили во время операций на открытом сердце у 437 пациентов [31]. При последующих плановых осмотрах не было зафиксировано ни одного случая ишемического инсульта или тромбоза УЛП. Однако из-за высокой частоты осложнений данная методика не получила широкого распространения. В 1990 г. была предложена операция Cox-Maze 3, которая включала в себя удаление УЛП [28].

Хирургические методы изоляции УЛП эволюционировали в двух направлениях: перевязка УЛП и его иссечение. Первоначально данные о хирургическом закрытии просвета УЛП были представлены ретроспективными исследованиями, которые были очень неоднородными, из-за чего возникали объективные трудности при их интерпретации. Тем не менее анализ этих исследований обнаружил существенную зависимость частоты

успешной изоляции УЛП от опыта оператора, которая варьировала от 17% до 93% [40; 49].

В последнее десятилетие наметилась тенденция к повышению эффективности изоляции УЛП за счёт улучшения хирургической техники и внедрения в практику специальных устройств, одним из которых является AtriClip (рис. 1). AtriClip представляет собой атравматичные клипсы, которые могут применяться во время операций на открытом сердце или самостоятельно при малоинвазивных торакоскопических вмешательствах. В 2015 г. устройство AtriClip получило одобрение FDA.



Рисунок 1 – Устройство Atriclip

Преимуществами данного метода являются безопасность, полная изоляция полости УЛП и возможность отмены антикоагулянтной терапии сразу же после успешной процедуры. Последнее обстоятельство представляется особенно важным для пациентов, которые по разным причинам не могут принимать антикоагулянты. К настоящему времени продано и использовано более 100 тысяч экземпляров этого устройства [1]. Однако до сих пор отсутствуют РКИ, в которых данную методику сравнили бы с антикоагулянтной терапией или чрескожными методами изоляции УЛП.

1.3.2. Чрескожные методы.

подавляющее большинство пациентов с ФП не имеет показаний для оперативного вмешательства на открытом сердце, поэтому в последние десятилетия были разработаны малоинвазивные чрескожные методы изоляции УЛП. На сегодняшний день в клинической практике используют 2 таких способа: имплантацию в УЛП специального устройства – окклюдера, закрывающего соустье между ЛП и УЛП, и чрескожную перевязку УЛП при помощи эндо- или эпикардимального доступа [8]. Для коммерческого использования доступны несколько окклюзирующих устройств.

Устройство PLAATO.

Первая чрескожная окклюзия УЛП была выполнена электрофизиологом Lesh M. D. при помощи устройства PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occluder) 30 августа 2001 г. [105]. Устройство PLAATO представляло собой расширяющуюся корзину с непроницаемой для крови мембраной, покрытой политетрафлюороэтиленом (рис. 2). Анкеры, располагавшиеся по максимальной кривизне устройства, крепились к внутренней поверхности УЛП и препятствовали дислокации устройства. Систему PLAATO доставляли в ЛП посредством пункции правой бедренной вены и далее транссептальным доступом под контролем рентгенографии и ЧП-ЭхоКГ.

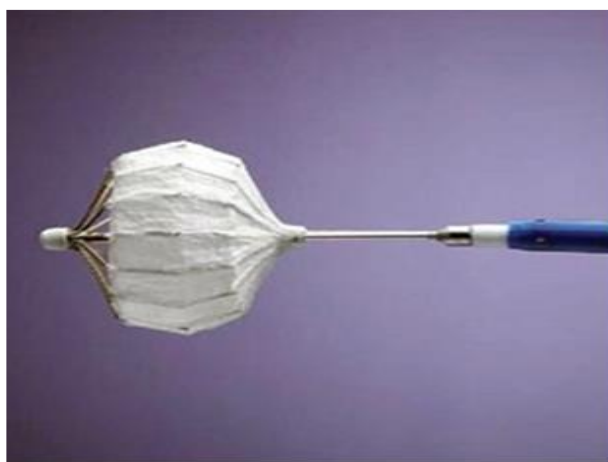


Рисунок 2 – Устройство PLAATO с системой доставки

В последующем было опубликовано несколько работ, свидетельствующих об успешном опыте имплантации данного устройства пациентам с ФП. Так, Sievert Н. и соавт. [105] предприняли попытку окклюзии УЛП у 15 пациентов с постоянной формой ФП в возрасте от 59 до 78 лет (средний возраст 69 ± 5 лет), имевших следующие противопоказания для антикоагулянтной терапии: внутримозговое кровоизлияние – у 1 пациента, желудочно-кишечное кровотечение – у 9, нестабильные показатели МНО – у 2, тяжёлое хроническое заболевание печени – у 1 человека. Ещё у трёх пациентов на фоне лечения варфарином возникли тромбоэмболические осложнения. Наличие дефектов межпредсердной перегородки (МПП) и тромбов в УЛП исключили у всех пациентов при проведении ЧП-ЭхоКГ непосредственно перед процедурой. Феномен СЭК в УЛП или ЛП был выявлен у 4 пациентов, снижение скорости опорожнения УЛП менее 20 см/с отмечено у 3 человек. Все пациенты получали клопидогрел 75 мг/сут в течение 6 месяцев после вмешательства в сочетании с АСК в дозе 300 мг/сут, которую назначали на неопределённо долгий срок.

Имплантация устройства PLAATO в УЛП в итоге оказалась успешной у всех 15 пациентов, хотя четверым из них потребовалась замена устройства на новое, которая была благополучно произведена во всех случаях. Средний диаметр устья УЛП составил $20,1 \pm 4,3$ мм, а средний размер конечного имплантируемого устройства был 26 мм (диапазон от 18 до 32 мм). Среднее время процедуры от момента пункции бедренной вены до удаления всех инструментов составило $92,7 \pm 43,3$ минуты. У одного пациента начальная процедура осложнилась возникновением гемоперикарда во время осуществления доступа к УЛП перед имплантацией устройства, который был диагностирован при помощи ЧП-ЭхоКГ. Вмешательство было остановлено, выполнен перикардиоцентез, через 4 недели успешно проведена повторная имплантация устройства в УЛП. Через 1 месяц после процедуры при проведении рентгенографии органов грудной клетки и ЧП-ЭХОКГ у всех пациентов подтвердили стабильное положение устройства, отсутствие

признаков тромбоза, эрозий или сдавления окружающих структур, а также успешную эндотелизацию поверхности устройства, обращённой к ЛП. За время наблюдения не было выявлено отдалённых осложнений вмешательства или тромбоэмболических событий.

В двух многоцентровых проспективных исследованиях [92] была выполнена попытка окклюзии УЛП у 111 пациентов с ФП (средний возраст 71 ± 9 лет). Все пациенты имели противопоказания для назначения антикоагулянтов и по крайней мере один дополнительный фактор риска инсульта. Первичной конечной точкой эффективности была суммарная частота серьёзных нежелательных явлений (инсульта, сердечно-сосудистой смерти, смерти вследствие неврологических причин, инфаркта миокарда и потребности в кардиохирургической операции, связанной с процедурой имплантации) в течение первого месяца после вмешательства. Установка окклюдера PLAATO в УЛП признана успешной у 108 из 111 пациентов (97,3%), которым суммарно провели 113 вмешательств. У одного (0,9%) пациента возникло 2 неблагоприятных события: необходимость в проведении кардиохирургической операции и госпитальная смерть вследствие неврологической причины. В трёх случаях выполнили перикардиоцентез из-за гемоперикарда. Среднее время наблюдения составило 9,8 месяцев, в течение которого у 2 больных возник инсульт. Таким образом, наблюдаемая ежегодная частота инсульта была 2,2% и оказалась в 2,9 раза ниже предполагаемой, рассчитанной при помощи шкалы CHA₂DS₂-VASc (6,3%), что соотносилось со снижением риска инсульта на 65%. При проведении ЧП-ЭхоКГ через 1 и 6 месяцев не было отмечено ни одного случая миграции устройства или тромбоза на его поверхности.

В европейское исследование PLAATO [9] включили 180 пациентов с неклапанной ФП и противопоказаниями для лечения варфарином. Критериями включения являлись инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе или наличие как минимум двух факторов риска инсульта, таких как возраст ≥ 75 лет, АГ, СД или застойная сердечная недостаточность.

Имплантация устройства PLAATO оказалась успешной у 162 из 180 больных (90%). Два (1,1%) пациента умерли в течение 24 ч после процедуры. У 6 (3,3%) человек возникла тампонада перикарда; в двух (1,1%) случаях потребовалось хирургическое вмешательство (дренирование тампонады). У одного (0,6%) пациента имплантированное устройство оказалось меньшего, чем нужно, размера, поэтому после освобождения оно мигрировало в аорту, откуда было успешно извлечено и заменено на новое.

Результаты ЧП-ЭхоКГ, выполненной у 140 пациентов через 2 месяца после вмешательства, подтвердили успех имплантации у 126 из них (90%). В течение 129 пациенто-лет наблюдения зафиксировали 3 инсульта (2,3% в год), что оказалось в 2,9 раз ниже, чем прогнозируемая частота инсульта, рассчитанная по шкале CHADS₂. Таким образом, данное исследование показало, что чрескожная окклюзия УЛП устройством PLAATO у пациентов с ФП и противопоказаниями для приёма варфарина эффективна и относительно безопасна.

Однако несмотря на положительные результаты всех исследований, производитель покинул рынок по финансовым причинам, поэтому в настоящее время устройство PLAATO в клинической практике не используется.

Устройство Watchman.

Первая имплантация устройства Watchman выполнена в 2002 г. Окклюдер Watchman состоит из самораскрывающейся нитиноловой рамки с открытым дистальным краем, имеет анкеры для фиксации и проникаемую полиэтиленовую мембрану на стороне, обращённой к ЛП (рис. 3). Он также доставляется в ЛП трансвенозным и затем транссептальным доступом.



Рисунок 3 – Устройство Watchman

На сегодняшний день Watchman является единственным окклюдером, изученным в проспективных РКИ PROTECT-AF [56] и PREVAIL [54], в которых суммарно участвовали 1114 пациентов с неклапанной ФП.

В многоцентровое РКИ PROTECT-AF [56] включили 707 пациентов с ФП и наличием по крайней мере одного из следующих критериев: возраст ≥ 75 лет, инсульт или ТИА в анамнезе, СД, АГ или застойная сердечная недостаточность. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 для чрескожного закрытия УЛП устройством Watchman и последующего прекращения лечения варфарином (группа вмешательства; $n=463$) или для лечения варфарином с целевыми значениями МНО 2,0–3,0 (группа контроля; $n=244$). Первичной конечной точкой эффективности была комбинация инсульта/СЭ и сердечно-сосудистой смерти. События первичной конечной точки безопасности включали серьёзное кровотечение, гемоперикард и эмболизацию устройством.

В течение 18 месяцев наблюдения (1065 пациенто-лет) частота событий первичной конечной точки эффективности составила 3,0 на 100 пациенто-лет в группе вмешательства и 4,9 на 100 пациенто-лет в группе контроля (ОР 0,62; 95% ДИ 0,35–1,25). Вероятность того, что имплантация ОУЛП не уступает по эффективности терапии варфарином, была более 99,9%, а снижение риска инсульта/СЭ составило 46%. По итогам 6-месячного

наблюдения частота успешной имплантации устройства Watchman составила 91%.

Результаты 4-летнего наблюдения продемонстрировали значимое снижение сердечно-сосудистой и общей смертности в группе вмешательства. Однако данное преимущество было достигнуто за счёт больных с низким риском инсульта (сумма баллов по шкале CHADS₂ = 1), для которых назначение антикоагулянтов не является обязательным. У пациентов с более высоким риском инсульта эффективность имплантации ОУЛП оказалась сопоставимой с таковой варфарина.

События первичной конечной точки безопасности чаще регистрировали в группе вмешательства, нежели контроля (7,4 на 100 пациенто-лет против 4,4 на 100 пациенто-лет; ОР 1,69; 95% ДИ 1,01–3,19). Периоперационные осложнения в группе вмешательства включали 22 случая гемоперикарда (4,8%), 4 случая воздушной эмболии (0,9%) и 3 эпизода эмболизации устройством. В группе контроля оказалась выше частота массивных кровотечений (4,1% против 3,5%). В целом исследование PROTECT-AF показало, что имплантация устройства Watchman не уступает по эффективности лечению варфарином и может быть приемлемой альтернативной стратегией профилактики инсульта/СЭ при ФП.

Стоит отметить, что во второй половине исследования PROTECT-AF количество перипроцедурных осложнений при имплантации ОУЛП оказалось ниже, чем в первой, что может быть связано с накоплением соответствующего опыта у операторов.

В исследовании PREVAIL [54] принимали участие 407 пациентов с ФП (по сути это продолжение исследования PROTECT-AF), которых также рандомизировали в соотношении 2:1 для имплантации устройства Watchman и последующего прекращения лечения варфарином (группа вмешательства; n=269) или для лечения варфарином с целевыми значениями МНО 2,0–3,0 (группа контроля; n=138).

В течение 18 месяцев суммарная частота событий первой конечной точки эффективности (инсульт/СЭ, сердечно-сосудистая или необъяснимая смерть) была 0,064 в группе вмешательства и 0,063 в группе контроля (ОР 1,07; 95% ДИ 0,57–1,89). К сожалению, значение ОР = 1,07 не достигло заранее определённой величины ($\geq 1,75$), превышение которой означало бы, что «вмешательство не хуже» терапии варфарином. Возможной причиной этого является меньшая численность участников и, соответственно, меньшая частота неблагоприятных событий. Однако, начиная с 8-х суток после процедуры, имплантация ОУЛП всё же оказалась «не хуже» варфарина в отношении частоты инсульта/СЭ.

По сравнению с PROTECT-AF процедура имплантации устройства Watchman в PREVAIL была более безопасной. Частота перипроцедурных осложнений составила 4,2%, что оказалось значительно ниже, чем в PROTECT-AF (4,2% против 8,7%; $p=0,004$). Частота тампонады перикарда, требующей хирургического лечения, уменьшилась с 1,6% до 0,4% ($p=0,027$), а частота гемоперикарда с потребностью в перикардиоцентезе снизилась с 2,9% до 1,5% ($p=0,36$).

После получения результатов данных РКИ американская организация FDA одобрила применение устройства Watchman как альтернативную стратегию профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП, которые могут принимать антикоагулянты, но в силу разных обстоятельств отказываются от их приёма.

В 2017 г. были опубликованы результаты международного многоцентрового регистра EWOLUTION [20], включившего 1025 пациентов с ФП, которым устройство Watchman имплантировали в соответствии с рекомендациями Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению ФП от 2016 г. [67]. Пятнадцати пациентам не удалось имплантировать окклюдер в связи со сложной анатомией УЛП. Средний возраст участников составил 73 ± 9 года, средняя сумма баллов по шкале CHA2DS2-VASc – $4,5 \pm 1,6$, 31% больных ранее перенесли ишемический

инсульт/ТИА. Большинство (73%) пациентов имели противопоказания для лечения антикоагулянтами (в анамнезе у 15% больных был геморрагический инсульт, у 31% – крупное кровотечение).

Имплантация устройства Watchman была успешной в 98,5% случаев, остаточный кровоток более 5 мм отсутствовал у 99,7% больных. Антитромботическая терапия после имплантации ОУЛП была различной: комбинация АСК и клопидогрела – у 60% больных, АВК – у 16%, НОАК – у 11%, монотерапия антиагрегантами – у 7%, 6% пациентов не получали антитромботических препаратов. В течение 12 месяцев наблюдения контрольная ЧП-ЭхоКГ выполнена у 87% больных, при этом тромбоз устройства был обнаружен у 28 (3,7%) человек. Взаимосвязи между образованием тромбов на поверхности устройства и проводимой антитромботической терапией (или её отсутствием) выявлено не было ($p=0,14$).

Частота осложнений, связанных с процедурой, составила 2,8%, что было ниже, чем в исследованиях PROTECT-AF (8,7%), PREVAIL (4,2%) и регистре CAP (4,1%). Частота ишемического инсульта была 1,1%, больших кровотечений – 2,6% (большинство из них [2,3%] не были связаны с процедурой имплантации ОУЛП).

Таким образом, результаты регистра EWOLUTION продемонстрировали, что у пациентов с ФП, высоким риском инсульта и наличием противопоказаний для назначения антикоагулянтов имплантация окклюдера Watchman оказалась достаточно эффективной и безопасной.

Устройство Amplatzer Cardiac Plug.

Устройство АСР представляет собой самораскрывающийся каркас, состоящий из нитиноловой нити, соединяющей дистальную дольку устройства (для предотвращения его смещения) и проксимальный диск (для закрытия устья УЛП) (рис. 4). Внутренняя поверхность дольки выстлана тканью из полиэстера. Потенциально окклюдер АСР имеет преимущества перед остальными устройствами, поскольку по периметру внутренней части

(дольки) находится множество крючков для фиксации. К тому же небольшое расстояние между долькой и наружным диском позволяет закрывать УЛП любой без исключения анатомии. Доставка данного окклюдера также осуществляется посредством пункции МПП.



Рисунок 4 – Устройство Amplatzer Cardiac Plug

Рандомизированные исследования с участием окклюдера АСР (ELIGIBLE, АСР) пока продолжаются. Результаты небольших регистров свидетельствуют о высокой частоте успешной имплантации и невысоком риске перипроцедурных осложнений. Так, по разным данным [37;71], частота интраоперационных осложнений, таких как гемоперикард или инсульт, при имплантации окклюдера АСР составляет 2%. Частота успешной имплантации варьирует от 95% до 100%. При контрольной ЧП-ЭхоКГ тромбоз устройства выявляется в 3% случаев, остаточный кровоток – в 1%.

В 2016 г. опубликованы результаты достаточного крупного многоцентрового регистра [112], в который включили 1047 пациентов. Технический успех процедуры составил 97,3% при частоте интраоперационных осложнений 4,97% (тампонада сердца, массивные кровотечения). Длительность наблюдения в среднем была 13 месяцев (1349 пациенто-лет). Частота смерти от любых причин составила 4,2%, но ни один летальный исход не был связан с процедурой имплантации. Частота инсульта составила 2,3% в год (31/1349 пациенто-лет), что оказалось на 59% ниже

прогнозируемой. Частота больших кровотечений составила 2,1% в год (28/1349 пациенто-лет), что соотносилось со снижением риска на 61%. Таким образом, имплантация устройства АСР у пациентов с ФП и высоким риском инсульта (в среднем 4 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc) оказалась достаточно эффективной и безопасной.

Начальный опыт применения устройства АСР в Азиатско-Тихоокеанском регионе [98] показал, что у 20 пациентов с ФП технический успех имплантации окклюдера АСР составил 95%. Осложнения были отмечены у 3 человек (тромбоз системы доставки устройства, воздушная эмболия коронарного русла и повреждение пищевода чреспищеводным датчиком). При наблюдении за этими пациентами в течение 1 года не выявили инсультов или летальных исходов.

Для устройства АСР также доступны результаты как среднесрочного [110], так и долгосрочного [89] наблюдения, причём АСР имеет самое длительное (10-летнее) клиническое наблюдение среди доступных в настоящее время окклюдеров [89].

Так, например, в ретроспективном одноцентровом исследовании [110] представлены результаты среднесрочного наблюдения за пациентами, которым имплантировали устройство АСР или Amulet. Основными показаниями для имплантации ОУЛП были большое кровотечение в анамнезе (58%), противопоказания для антикоагулянтной терапии (22%) и высокий риск кровотечений (22%). В период с августа 2009 г. по апрель 2016 г. включили 212 пациентов, которым имплантировали окклюдер АСР (n=102) или Amulet (n=110). Один пациент умер в первые 7 дней после процедуры по не связанной с процедурой причине (кардиогенный шок и полиорганная недостаточность у пациента с застойной сердечной недостаточностью). Проспективное наблюдение завершили 93% пациентов (197/211); длительность наблюдения в среднем составила 3,3 года (674 пациенто-лет).

Средний возраст пациентов составил 77 ± 6 лет; сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 была у 95% пациентов; сумма баллов по шкале HAS-BLED ≥ 3 была у 77% пациентов. Частота сопутствующих заболеваний была следующей: АГ – 89,6%, ишемическая болезнь сердца – 59,4%, нарушение функции почек – 57,5%, инсульт/ТИА в анамнезе – 28,8%, СД 2 типа – 23,1%.

После имплантации окклюдера пациентам назначали двойную антиагрегантную терапию (АСК + клопидогрел) в течение 3 месяцев с последующим переходом на монотерапию АСК или клопидогрелом; только в случаях очень высокого риска кровотечений продолжительность двойной терапии сокращали до 1 месяца.

Первоначально устройство было развёрнуто и имплантировано в правильном положении у всех пациентов. Однако у одного пациента сразу же возникла эмболизация устройством, поэтому в итоге частота технического успеха составила 99%. Частота периоперационных осложнений была 6%. Основными периоперационными осложнениями были гемоперикард без потребности в перикардиоцентезе и осложнения в месте пункции.

За время наблюдения зарегистрировали 15 неблагоприятных событий (11 случаев инсульта, 3 эпизода ТИА и 1 эпизод тромбоза ЛП без системных тромбоэмболических осложнений); фактическая частота событий составила 2,2% в год при расчётной 5,9%, что соответствовало снижению риска тромбоэмболических осложнений на 61%.

По сравнению с группой Amulet в группе АСР выявлена тенденция к повышению частоты инсульта (8/102 против 3/110; $p=0,1$), в то время как частота ТИА была схожей в обеих группах (1/102 против 2/110). Тромбоз ЛП также был выявлен у пациента из группы АСР. Хотя данное исследование не имело цели сравнить между собой два поколения устройства, авторы тем не менее отметили, что более благоприятные результаты в группе Amulet могут быть объяснимы усовершенствованной конструкцией Amulet по сравнению с

АСР (например, прикреплённым перевёрнутым винтом на проксимальном диске) [83].

За время наблюдения произошло 9 эпизодов кровотечений (в т. ч. 2 внутричерепных и 6 желудочно-кишечных); все они возникли спустя 3 месяца после имплантации ОУЛП. Один из двух эпизодов внутричерепного кровотечения оказался смертельным (пациент был госпитализирован в другую клинику, где ему по ошибке назначили антикоагулянты). Таким образом, по результатам 3-летнего наблюдения имплантация устройства АСР/Amulet оказалась эффективной и достаточно безопасной процедурой.

Ещё в одном ретроспективном исследовании [69] представлены объединённые данные трёх регистров (двух швейцарских и одного немецкого), в которые в период с 2009 г. по 2018 г. суммарно включили 563 пациента после имплантации устройства АСР (n=344) или Amulet (n=219). Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту ($74,4 \pm 9,9$ против $74,4 \pm 9,1$ года), риску инсульта (сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc $4,4 \pm 1,6$ против $4,6 \pm 1,7$) и кровотечения (сумма баллов по шкале HAS-BLED $3,2 \pm 1,1$ против $3,2 \pm 0,9$). Продолжительность наблюдения составила $2,9 \pm 1,6$ года в группе АСР и $1,9 \pm 0,9$ года в группе Amulet.

Суммарная частота событий первичной конечной точки эффективности (инсульта, СЭ и сердечно-сосудистой/необъяснимой смерти) составила 7,2% в группе АСР и 10,3% в группе Amulet (ОР 0,67; 95% ДИ 0,44–1,02; p=0,062). Суммарная частота событий первичной конечной точки безопасности (интраоперационные осложнения и большие кровотечения) составила 4,0% в группе АСР и 4,3% в группе Amulet (ОР 1,15; 95% ДИ 0,53–2,51; p=0,72). По частоте событий, составляющих чистую клиническую выгоду, различий между группами также не было (10,1% против 13,4%; ОР 0,73; 95% ДИ 0,49–1,07; p=0,11). В отличие от предыдущей работы, авторы сделали вывод, что конструктивные особенности устройств не влияют на клинические исходы.

Несмотря на ограниченность доказательной базы, устройство АСР достаточно широко применяется в Европе. В первом клиническом испытании окклюдера АСР в Европе с участием 137 пациентов [89] сообщается об успешной имплантации в 96% случаев. Серьёзные осложнения были зарегистрированы у 10 пациентов (ишемический инсульт – у 3 человек, эмболизация устройством – у 2, гемоперикард – у 5, ТИА – в 2 случаях).

1.4. Ведение пациентов, подвергающихся имплантации окклюдера в ушко левого предсердия.

1.4.1. Отбор и предварительное обследование пациентов.

Основным показанием для имплантации окклюдеров в УЛП является отсутствие возможности длительной антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и высоким риском инсульта. Имплантацию окклюдера также целесообразно рассмотреть у пациентов с ФП, перенесших кардиоэмболический инсульт на фоне адекватной антикоагулянтной терапии, однако это показание не отражено в клинических рекомендациях из-за отсутствия доказательной базы.

Тромбоз УЛП является противопоказанием для имплантации окклюдера, поэтому для его исключения всем пациентам перед имплантацией ОУЛП выполняют ЧП-ЭхоКГ. В спорных случаях при затруднении в дифференцировке тромбоза УЛП и гребенчатых мышц может потребоваться проведение КТ [57] или МРТ [91] сердца с контрастным усилением.

Помимо исключения тромбоза полости УЛП, выполнение ЧП-ЭхоКГ перед вмешательством позволяет уточнить строение, форму и размеры УЛП, помогает определить тип и размер окклюдера, а также может быть полезно для оценки риска тромбоэмболических осложнений. Увеличение размеров УЛП и ЛП, снижение пиковой скорости кровотока в УЛП, дисфункция ЛЖ, наличие феномена СЭК и атеросклеротических бляшек в аорте (особенно в

её дуге) ассоциируются с повышенным риском тромбоэмболических осложнений [111].

При обнаружении тромбоза УЛП необходимо оптимизировать антикоагулянтную терапию, чтобы добиться полного лизирования тромба. Контрольную ЧП-ЭхоКГ рекомендуется выполнять через 4 недели после изменения терапии. После разрешения тромбоза пациенту может быть выполнена имплантация ОУЛП.

1.4.2. Антитромботическая терапия после имплантации окклюдера.

Поскольку окклюдер является инородным телом, на его поверхности могут образовываться тромбы, поэтому до момента эндотелизации устройства пациенты должны получать антитромботическую терапию.

После имплантации устройства Watchman рекомендуется использовать протокол антитромботической поддержки, применявшийся в РКИ PROTECT-AF [56] и PREVAIL [54]. Целесообразно назначать варфарин с целевыми значениями МНО 2,0–3,0 в комбинации с АСК.

После имплантации устройства АСР принято назначать комбинацию АСК и клопидогрела.

Учитывая, что окклюдеры УЛП предназначены для пациентов с противопоказаниями для назначения антикоагулянтов, в реальной клинической практике пациентам зачастую не назначают эти препараты, сокращают срок двойной антиагрегантной терапии, используют НОАК, ограничиваются монотерапией антиагрегантами или вовсе не назначают антитромботическую терапию [1]. Все эти подходы пока не изучены в рамках РКИ и являются частью локальных протоколов различных медицинских центров, а не рекомендованной медицинскими сообществами официальной тактикой лечения.

1.4.3. Методы визуализации после имплантации окклюдера.

Вне зависимости от типа окклюдирующего устройства через 45 дней после имплантации необходимо выполнять контрольную ЧП-ЭхоКГ или компьютерную томографию с контрастным усилением для оценки позиционирования окклюдера, величины остаточного кровотока и наличия тромба на поверхности устройства. Как правило выполняется ЧП-ЭхоКГ для оценки вышеперечисленных параметров. При получении спорных результатов или при наличии противопоказаний к выполнению ЧП-ЭхоКГ можно выполнить КТ сердца с контрастным усилением.

При обнаружении тромба или остаточного кровотока большого диаметра целесообразно продолжить антитромботическую терапию.

Накопленный к настоящему моменту клинический опыт ведения таких пациентов свидетельствует о том, что тромбоз на поверхности окклюдера, выявляемый при проведении ЧП-ЭхоКГ, чаще всего является бессимптомным и в большинстве случаев исчезает на фоне антитромботической терапии (или даже в её отсутствие) [99]. Это же относится и к диаметру остаточного кровотока более 5 мм: имеющиеся данные указывают на небольшую клиническую значимость этого феномена [114].

1.5. Клинические исследования, сравнивающие окклюдеры Watchman и АСР.

Во всём мире наиболее популярными устройствами являются Watchman и АСР первого и второго (в модификации Amulet) поколения. На сегодняшний день Watchman – единственное из окклюдирующих устройств, изученное в двух РКИ PROTECT-AF [56] и PREVAIL [54]. Рандомизированные исследования с участием окклюдера АСР (ELIGIBLE, АСР) ещё продолжаются. Прямые сравнения этих двух окклюдирующих 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.

Нужно отметить, что наблюдение за пациентами, включёнными в РКИ с устройством Watchman, было продолжено в рамках двух регистров: CAP, который является продолжением PROTECT-AF, и CAP2, являющегося продолжением PREVAIL. В 2019 г. опубликованы результаты долгосрочного (на протяжении 4,5–5 лет) наблюдения за этими пациентами [55]. В регистр CAP включили 566 пациентов со средним периодом наблюдения 50,1 месяцев (2293 пациенто-лет), а в CAP2 – 578 пациентов со средним периодом наблюдения 50,3 месяцев (2227 пациенто-лет). В CAP2 пациенты были значительно старше и имели более высокие средние значения суммы баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc (4,51 против 3,88; $p < 0,001$).

Частота технического успеха имплантации оказалась одинаковой (94%) в обоих регистрах. Частота первичной конечной точки составила 3,05 на 100 пациенто-лет в CAP и 4,80 на 100 пациенто-лет в CAP2 (в основном за счёт сердечно-сосудистой/необъяснимой смерти, частота которой была 1,69 на 100 пациенто-лет в CAP и 2,92 на 100 пациенто-лет в CAP2). Частота геморрагического инсульта была достаточно низкой (0,17 на 100 пациенто-лет в CAP и 0,09 на 100 пациенто-лет в CAP2), а общая частота инсульта оказалась значительно ниже прогнозируемой на основании шкалы CHA₂DS₂-VASc (снижение риска на 78% в CAP, на 69% – в CAP2). Таким образом, результаты этих регистров, являющихся на сегодняшний день самыми крупными по численности пациентов с имплантируемым устройством Watchman с самым длительным периодом наблюдения, подтверждают и дополняют полученные в РКИ данные об эффективности и безопасности имплантации устройства Watchman пациентам с неклапанной ФП.

Как мы уже упоминали, результаты прямого сравнения двух окклюдеров были получены в регистрах и наблюдательных когортных

исследованиях реальной клинической практики. Рассмотрим некоторые из них более подробно.

В бельгийском регистре [62] представлены результаты краткосрочного наблюдения за 457 пациентами (63% мужчин; средний возраст 75 ± 12 лет; сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc $4,0 \pm 0,6$; сумма баллов по шкале HAS-BLED $3,5 \pm 0,7$), перенесшими имплантацию устройства Watchman или ACP/Amulet. Технический успех процедуры составил 97,1%. Отмечено 19 случаев (4,1%) интраоперационных осложнений: 3 летальных исхода (0,6%), 9 случаев тампонады сердца (1,9%), 4 эпизода большого кровотечения (0,8%) и 2 эпизода эмболизации устройством (0,4%). Среди пациентов с успешно имплантированным ОУЛП, полностью завершивших наблюдение (672 пациенто-лет; медиана наблюдения 370 дней), фактическая частота инсульта составила 1,2% в год, что оказалось ниже прогнозируемой (4%), а снижение риска инсульта составило 70%. Реальная частота кровотечений была 2%, в то время как расчётная составила 3,7% (снижение риска на 46%). Анализ по методу Каплана-Мейера показал схожую общую выживаемость ($93 \pm 2\%$ и $87 \pm 3\%$ против $91 \pm 3\%$ и $87 \pm 4\%$; $p=0,35$) и выживаемость без неблагоприятных событий ($92 \pm 2\%$ и $84 \pm 3\%$ против $88 \pm 3\%$ и $80 \pm 5\%$; $p=0,17$) через один и два года в группах ACP/Amulet и Watchman соответственно.

В другом исследовании [70] приведены объединённые результаты немецкого и швейцарского регистров. В немецком регистре участвовали 303 пациента, которым имплантировали устройство Watchman. В швейцарский регистр включили 333 пациента после имплантации окклюдера ACP. Из числа этих пациентов были сформированы 2 группы с равным количеством участников ($n=266$), т. е. использовали метод псевдорандомизации. Пациенты обеих групп были полностью сопоставимы по основным характеристикам: возрасту ($75,3 \pm 7,8$ лет в группе Watchman и $75,1 \pm 9,9$ лет в группе ACP), длительности наблюдения ($2,4 \pm 1,3$ года против $2,5 \pm 1,5$ года

соответственно), риску инсульта (сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc $4,5 \pm 1,7$ и $4,5 \pm 1,5$) и кровотечения (сумма баллов по шкале HAS-BLED $3,2 \pm 1,0$ и $3,2 \pm 1,0$).

Технический успех процедуры составил 96,6% для устройства Watchman и 96,2% для устройства ACP ($p=0,82$). Группы Watchman и ACP не различались по суммарной частоте интраоперационных осложнений ($4,1\%$ против $6,0\%$; $p=0,32$). Тем не менее, были выявлены различия по частоте отдельных конечных точек. Так, в группе Watchman была выше частота сосудистых осложнений ($2,3\%$ против 0% ; $p=0,014$), а в группе ACP оказалась выше частота эмболизации устройством (3% против $0,4\%$ в группе Watchman; $p=0,002$), «спасительного» оперативного вмешательства ($2,6\%$ против 0% ; $p=0,008$) и сердечно-лёгочной реанимации ($2,3\%$ против 0% ; $p=0,01$).

ЧП-ЭхоКГ была выполнена у 255 (95,9%) пациентов в группе Watchman и у 170 (63,9%) человек в группе ACP ($p<0,0001$). Частота тромбоза устройства оказалась абсолютно одинаковой ($4,1\%$ против $4,1\%$; $p=1,0$). В группе Watchman у 2 пациентов тромбоз устройства был ассоциирован с ишемическим инсультом. В группе ACP один пациент с тромбозом устройства перенёс ТИА, у двух других больных произошёл ишемический инсульт. Частота остаточного кровотока диаметром более 5 мм также была одинаковой в обеих группах и в целом очень низкой ($0,8\%$ против $0,8\%$; $p=1,0$). В группе Watchman один пациент с диаметром остаточного кровотока более 5 мм перенёс ТИА, несмотря на приём НОАК.

Частота первичной конечной точки эффективности (инсульт/СЭ, сердечно-сосудистая/необъяснимая смерть) была $6,2\%$ в группе Watchman и $6,4\%$ в группе ACP (ОР 1,02; 95% ДИ 0,66–1,58; $p=0,92$). Частота первичной конечной точки безопасности (интраоперационные осложнения и большие кровотечения) была $5,1\%$ в группе Watchman и $4,4\%$ в группе ACP (ОР 0,57; 95% ДИ 0,29–1,11; $p=0,10$). Частота событий, составляющих чистую

клиническую выгоду, также не различалась между двумя группами: 10,7% в группе Watchman против 9,8% в группе АСР (ОР 0,80; 95% ДИ 0,55–1,12; $p=0,26$).

В 2020 г. опубликованы результаты субанализа немецкого проспективного многоцентрового регистра LAARGE [74] с участием 618 пациентов из 38 центров, которым имплантировали устройство Watchman ($n=278$) или АСР/Amulet ($n=340$). Частота технического успеха процедуры в целом оказалась высокой, однако между группами были выявлены статистически значимые различия (96% в группе Watchman против 99% в группе АСР/Amulet; $p=0,007$). Частота перипроцедурных осложнений составила 2% в группе Watchman против 3% в группе АСР/Amulet ($p=0,55$). Анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера продемонстрировал подобную суммарную частоту смерти или инсульта (12% в группе Watchman против 12,9% в группе АСР/Amulet; $p=0,79$).

Таким образом, результаты отдельных регистров демонстрируют сопоставимую эффективность и безопасность устройств Watchman и АСР/Amulet при краткосрочном и среднесрочном наблюдении.

В 2020 г. были опубликованы результаты систематического обзора и мета-анализа [11] исследований, в которых выполнено прямое сравнение устройств Watchman и АСР. Для мета-анализа были отобраны исследования с количеством пациентов не менее 10 человек, наличием данных по частоте перипроцедурных осложнений и результатов как минимум 90-дневного наблюдения после имплантации ОУЛП. Качество отобранных исследований оценивали при помощи шкалы Newcastle-Ottawa [77]; сумма баллов 6–9 указывает на высокое качество работы.

Несмотря на достаточно нестрогие критерии отбора, для мета-анализа было выбрано всего 6 исследований [24; 29; 39; 35; 65; 33], в которых суммарно участвовали 614 пациентов с имплантированным устройством Watchman ($n=342$) или АСР ($n=274$). Из этих 6 два исследования были

перспективными нерандомизированными, 4 – ретроспективными. Все исследования набрали 7 баллов по шкале Newcastle-Ottawa, что свидетельствует об их высоком качестве.

Авторы отмечают, что на отбор исследований повлиял тот факт, что в США из этих двух устройств только окклюдер Watchman одобрен FDA для профилактики инсульта у пациентов с ФП. Несмотря на то, что в литературе [46; 61; 63; 76; 88; 89; 94; 103; 73] имеется достаточное количество данных об эффективном и безопасном использовании устройств Amplatzer в Европе и Азии, они не получили широкого распространения в США и, соответственно, мало представлены в исследованиях.

Показатель технического успеха процедуры варьировал от 92,3% до 100% в группе Watchman (в среднем 96,8%) и от 92,6% до 100% – в группе АСР (в среднем 98,2%).

В целом частота перипроцедурных осложнений оказалась низкой в обеих группах. Сравнительный анализ не обнаружил существенных различий по частоте тампонады сердца, гемоперикарда, эмболизации устройством, воздушной эмболии и сосудистых осложнений (гематома в месте пункции, образование псевдоаневризмы).

Длительность периода наблюдения варьировала от 3 до 22 месяцев. Не наблюдалось существенных различий по частоте общей смертности, сердечно-сосудистой смертности и инсульта/ТИА. В группе Watchman риск любых кровотечений оказался ниже на 59% (ОР 0,41; 95% ДИ 0,17–0,96; $p=0,04$) с тенденцией к снижению риска больших кровотечений на 61% (ОР 0,39; 95% ДИ 0,13–1,17; $p=0,09$).

Частота выявления остаточного кровотока любого диаметра была значимо выше в группе АСР, что соотносилось с повышением риска в 3,7 раза (ОР 3,74; 95% ДИ 2,15–6,52; $p<0,01$), однако эти различия были достигнуты за счёт клинически незначимого (диаметром <3 или <5 мм в

разных исследованиях) кровотока (ОР 3,05; 95% ДИ 1,66–5,60; $p < 0,01$), поскольку риск выявления клинически значимого остаточного кровотока оказался сопоставимым (ОР 3,04; 95% ДИ 0,15–62,94; $p = 0,20$). По частоте тромбоза устройства группы не различались (ОР 1,83; 95% ДИ 0,58–5,77; $p = 0,30$).

Таким образом, в мета-анализе представлены результаты краткосрочного наблюдения за 614 пациентами после имплантации устройства Watchman и АСР, которые указывают на сопоставимую эффективность и безопасность двух окклюдеров, но с преимуществом устройства Watchman над АСР по частоте любых кровотечений.

В настоящее время в Швейцарии проводится РКИ SWISS-APERO (NCT03399851) по прямому сравнению устройств Watchman и Amulet, результаты которого ожидаются не позднее 2021 г.

Представляют интерес результаты ещё одного китайского проспективного наблюдательного исследования [23] с участием 140 пациентов с ФП (средний возраст 76 ± 8 лет; 36% женщин), в котором между собой сравнили три окклюдера: LAmbre ($n=30$), АСР в модификации Amulet ($n=74$) и Watchman ($n=36$). Средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc составлял $3,8 \pm 1,5$, а по шкале HAS-BLED – $3,9 \pm 1,1$. Исходные клинические характеристики были сопоставимы между тремя группами, но в группе LAmbre оказалось значительно больше пациентов со сложной анатомией УЛП ($p=0,006$). Технический успех имплантации ОУЛП составлял 100% в группе LAmbre, 99% – в группе Amulet и 100% – в группе Watchman ($p=0,638$). Количество репозиций устройств было сопоставимым ($0,7 \pm 1,1$ в группе LAmbre, $1,0 \pm 2,0$ в группе Amulet и $1,4 \pm 1,8$ в группе Watchman; $p=0,345$). Частота интраоперационных осложнений в целом оказалась достаточно низкой и не различалась между группами (0%, 0% и 2,8% соответственно; $p=0,233$). Итоги 6-месячного наблюдения

продемонстрировали хорошую стабильность устройства и удовлетворительное клиническое состояние пациентов всех групп.

В заключении отметим, что на сегодняшний день отсутствуют прямые сравнения окклюзирующих устройств в рамках проспективных РКИ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования.

Открытое многоцентровое проспективное нерандомизированное сравнительное исследование выполнено в период с мая 2015 г. по декабрь 2017 г. в 5 центрах РФ:

- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» МЗ РФ (г. Москва);
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ (г. Москва);
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ (г. Санкт-Петербург);
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. ак. Е. Н. Мешалкина» МЗ РФ (г. Новосибирск);

Многопрофильная клиника №1 Волгоградского государственного медицинского университета (г. Волгоград).

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.

Исследование спонсировано Министерством здравоохранения Российской Федерации, которая выбрала клиники участвующие в данном исследовании и разделила 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.

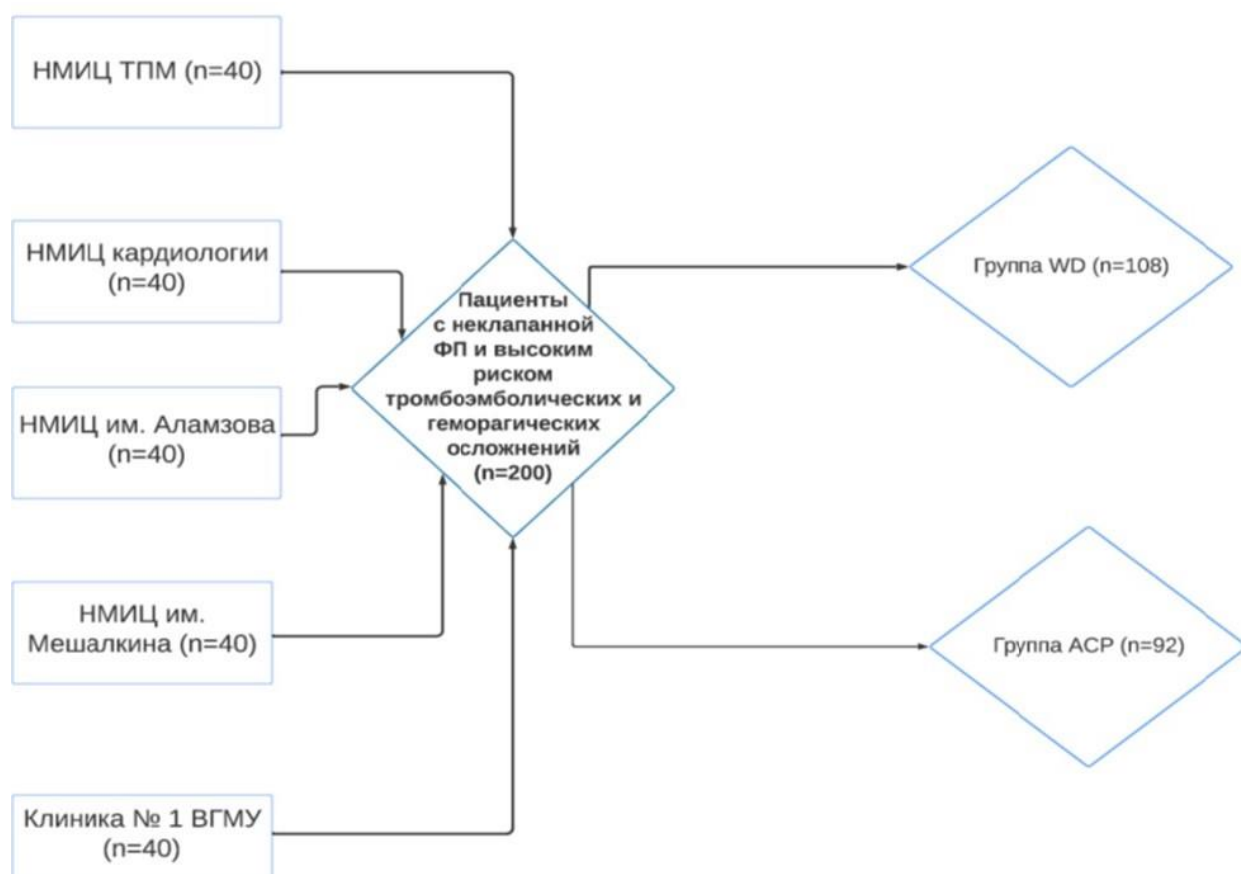


Рисунок 5 - Дизайн исследования.

Было получено согласие всех медицинских центров, участвующих в данном исследовании на использование клинических данных пациентов. По данному материалу опубликованы совместные статьи.

После проведения предварительного обследования всем пациентам выполнена имплантация одного из окклюдизирующих устройств – Watchman (Boston Scientific, Natick, MA, USA) или Amplatzer Cardiac Plug (St. Jude Medical, Plymouth, MA, USA). Соответственно, пациенты были распределены на 2 группы: WD (n=108) и ACP (n=92) (рис. 5). Исследование было нерандомизированным, поэтому выбор окклюдизирующего 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.



Рисунок 6 - Этапы исследования.

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.6).

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

При возникновении инсульта диагноз подтверждали при помощи КТ или МРТ головного мозга.

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.

Наличие остаточного кровотока оценивали при помощи ЧП-ЭхоКГ интраоперационно, через 45 и 180 дней после процедуры.

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 серьёзные геморрагии [36].

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.

Во время каждого визита контролировали клинический и биохимический анализы крови и регистрировали ЭКГ. Через 45 и 180 дней после имплантации ОУЛП проводили ЧП-ЭхоКГ, через 180 дней – трансторакальную ЭхоКГ. При проведении ЧП-ЭхоКГ оценивали положение устройства, наличие тромбоза на его поверхности и остаточного кровотока в УЛП. В рамках субанализа данного исследования оценивалось влияние опыта каждого клинического центра-участника на первичные и вторичные конечные точки эффективности и безопасности.

2.2. 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. Распределение пациентов по возрасту и полу представлено на рисунке 7.

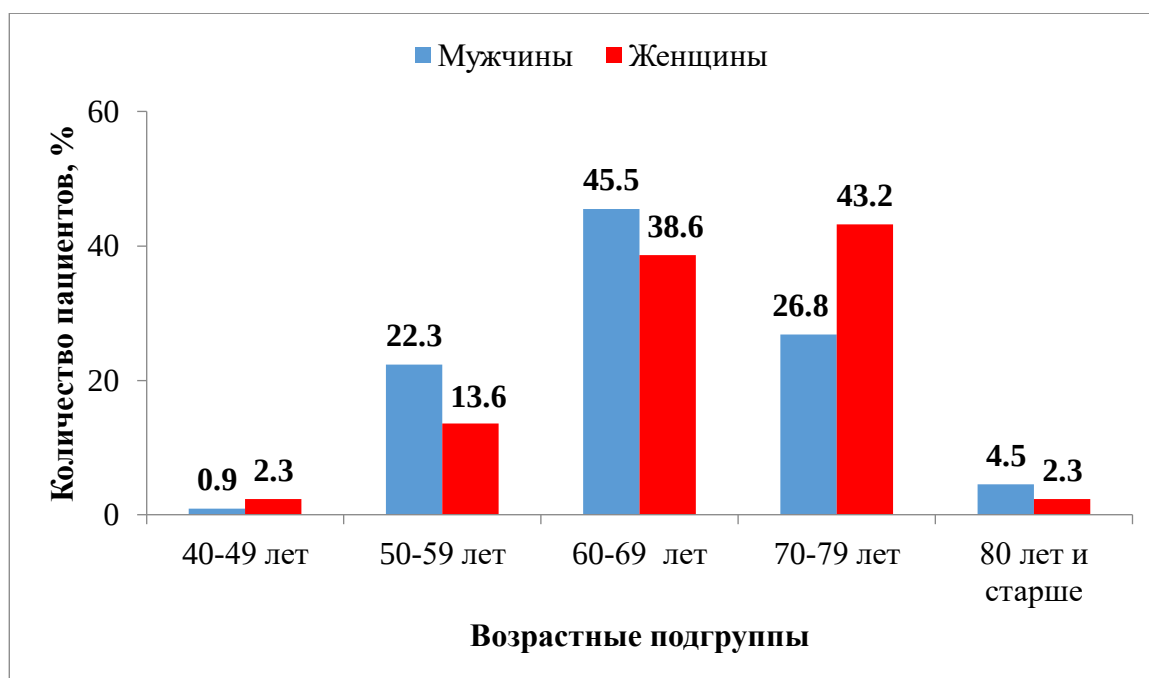


Рисунок 7 – Распределение пациентов с неклапанной ФП по возрасту и полу (n=200)

Как видно из рисунка 7, в возрастных подгруппах 40–49 лет, 50–59 лет, 60–69 лет и ≥ 80 лет соотношение мужчин и женщин существенно не различалось ($p=0,584$; $p=0,116$; $p=0,327$ и $p=0,469$ соответственно), тогда как в возрастной категории 70–79 лет значительно преобладали женщины (43% против 27%; $p=0,015$).

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 1 (вместо названия медицинских учреждений, принимавших участие в данном исследовании, будут упоминаться «клиника» с номерами от 1 до 5).

Таблица 1 – Распределение пациентов между медицинскими центрами, участвующими в исследовании (n=200)

Показатель	Все пациенты (n=200)	Группа WD (n=108)	Группа ACP (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%)

Из таблицы 1 следует, что 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.

Сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc варьировала от 2 до 8 (медиана 4). Распределение больных ФП в зависимости от суммы баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc показано на рисунке 8.

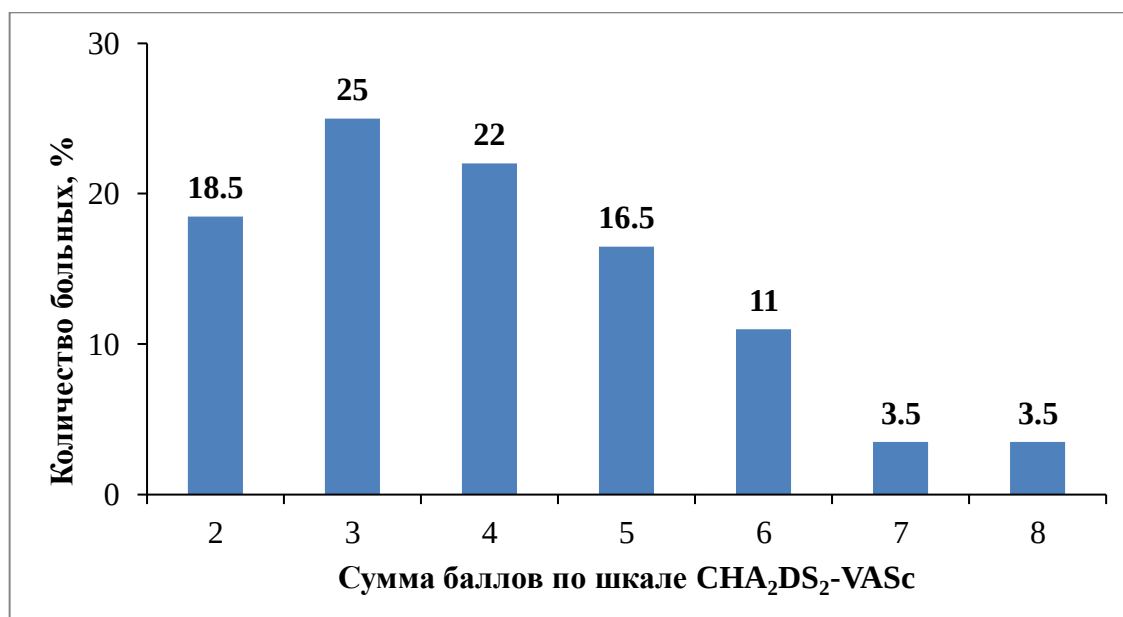


Рисунок 8 – Распределение больных ФП в зависимости от суммы баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc (n=200)

Из рисунка 8 видно, что все пациенты с неклапанной ФП имели высокий риск инсульта, при этом около половины из них набрали 3–4 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc, тогда как больных с очень высоким риском инсульта (7–8 баллов) оказалось менее 10%.

Сумма баллов по шкале HAS-BLED варьировала от 0 до 6 (медиана 3). На рисунке 9 представлено распределение больных ФП в зависимости от суммы баллов по шкале HAS-BLED.

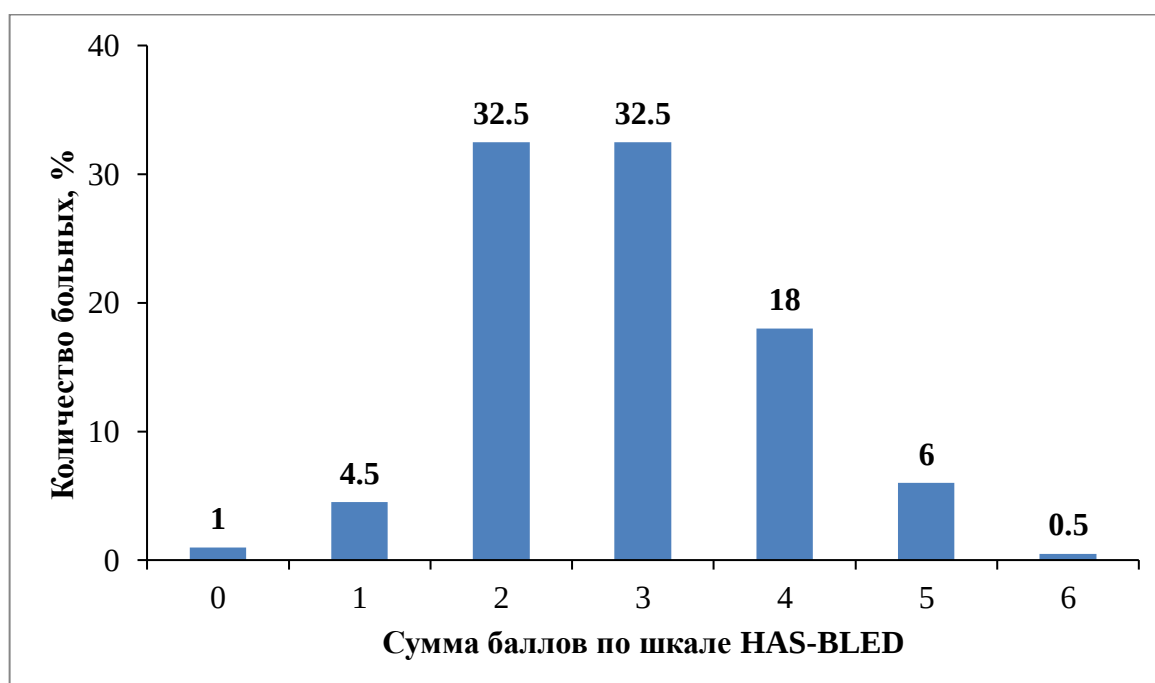


Рисунок 9 – Распределение больных ФП в зависимости от суммы баллов по шкале HAS-BLED (n=200)

Как следует из рисунка 9, доля больных ФП с высоким риском кровотечения (≥ 3 баллов) составила более 60%. Только у 1% пациентов не было выявлено факторов риска кровотечений при оценке по шкале HAS-BLED.

В таблице 2 показаны основные характеристики пациентов, включённых в исследование.

Таблица 2 – Характеристика пациентов с неклапанной ФП (n=200)

Показатель	Все пациенты (n=200)	Группа WD (n=108)	Группа АСР (n=92)	p
Возраст, годы (M ± SD)	66,8 ± 7,8	67,0 ± 7,9	66,7 ± 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 ± 1,58	4 (3; 5) 3,99 ± 1,64	4 (3; 5) 4,03 ± 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 ± SD

Как следует из таблицы 2, в исследование включили пациентов с высоким риском не только инсульта, но и кровотечения. Каждый третий пациент с ФП уже перенёс эпизод нарушения мозгового кровообращения, в т. ч. четверо пациентов перенесли по 2 эпизода. Обращает на себя внимание высокая частота АГ (83%), ХСН (75%) и СД 2 типа (30%). 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. В группе WD оказалась выше доля больных с высоким риском кровотечений, возможно, за счёт более высокой частоты АГ у этих пациентов (АГ входит в обе шкалы по оценке риска). Однако медиана уровня риска кровотечений по шкале HAS-BLED составила 3 балла в обеих группах, поэтому можно сделать вывод о том, что пациенты обеих групп были полностью сопоставимы по всем основным характеристикам.

Всем пациентам перед включением в исследование выполнили эзофагогастродуоденоскопию, по результатам которой у 15% больных обнаружили эрозивное поражение желудка, которое выявляли значительно чаще в группе АСР. Пациентам с эрозивным гастритом в обязательном порядке назначали противоязвенную терапию с последующим контрольным эндоскопическим исследованием. К процедуре имплантации окклюдера больных допускали только после заживления эрозий.

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. Наличие тромба в ушке ЛП являлось критерием исключения из исследования. Некоторые эхокардиографические показатели у пациентов с неклапанной ФП отражены в таблице 3.

Таблица 3 – Исходные эхокардиографические показатели
у пациентов с неклапанной ФП (n=200)

Показатель	Все пациенты (n=200)	Группа WD (n=108)	Группа АСР (n=92)	p
Размер ЛП, мм	47,3 ± 6,9	47,4 ± 6,7	47,1 ± 7,1	0,792
Размер ЛП >40 мм, n/N (%)	167/198 (84,3%)	92/108 (85,2%)	75/90 (83,3%)	0,721
ФВ ЛЖ, %	56,2 ± 8,7	56,6 ± 8,4	55,7 ± 9,0	0,325
ФВ ЛЖ ≤40%, n (%)	9 (4,5%)	5 (4,6%)	4 (4,3%)	1,0
СДЛА, мм рт. ст.	35,3 ± 9,5	34,5 ± 8,8	36,3 ± 10,3	0,266

СДЛА >30 мм рт. ст., п/N (%)	125/185 (67,6%)	67/104 (64,4%)	58/81 (71,6%)	0,301
Шунтирование крови в МПП (слева направо), п/N (%)	19/196 (9,7%)	13/108 (12%)	6/88 (6,8%)	0,219
Феномен СЭК, п/N (%)	115/178 (64,6%)	66/108 (61,1%)	49/70 (70%)	0,226
Степень СЭК, п/N (%):				0,180
1	19/115 (16,5%)	13/66 (19,7%)	6/49 (12,2%)	
2	67/115 (58,3%)	39/66 (59,1%)	28/49 (57,1%)	
3	19/115 (16,5%)	7/66 (10,6%)	12/49 (24,5%)	
4	10/115 (8,7%)	7/66 (10,6%)	3/49 (6,1%)	

Из таблицы 3 видно, что у 84% больных имела место дилатация ЛП, у 65% – феномен СЭК в УЛП, у 68% – лёгочная гипертензия, тогда как снижение сократительной способности ЛЖ отмечено лишь в 4,5% случаев. Пациенты обеих групп были полностью сопоставимы по всем исследуемым эхокардиографическим параметрам.

При проведении ЭКГ непосредственно перед имплантацией окклюдера у 25% зафиксирован синусовый ритм, у 74,5% – фибрилляция предсердий, у одного пациента с пароксизмальной формой ФП зарегистрирован ритм постоянного искусственного водителя ритма. В группе АСР значимо преобладали пациенты с синусовым ритмом (33,7% против 17,6%; $p=0,016$).

После успешной имплантации окклюдера 197 пациентам назначили антитромботическую терапию (табл. 4).

Таблица 4 – Частота и структура антитромботической терапии после успешной имплантации окклюдера (n=197)

Препараты	Все пациенты (n=197)	Группа WD (n=105)	Группа АСР (n=92)	p
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
НОАК	34 (17,3%)	21 (20%)	13(14,1%)	0,277
НОАК + 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

Из таблицы 4 ясно, 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, однако проанализировать причины, по которым врачи выбирали ту или иную стратегию антитромботической терапии, не входит в задачи данного исследования.

2.3. Методы исследования.

2.3.1. Отбор и предварительное обследование пациентов.

Перед имплантацией окклюдирующего устройства всем пациентам проведено следующее обследование:

- сбор анамнеза;
- физикальное обследование;
- оценка риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc;
- оценка риска кровотечений по шкале HAS-BLED;
- клинический и биохимический анализы крови;
- ЭКГ;
- суточное мониторирование ЭКГ;

- фиброгастродуоденоскопия;
- трансторакальная ЭхоКГ;
- чреспищеводная ЭхоКГ;
- мультиспиральная КТ сердца с контрастным усилением.

Все инструментальные обследования были выполнены по стандартным методикам или локальному протоколу, принятому в конкретном медицинском центре.

2.3.2. Лабораторные и инструментальные методы обследования **Лабораторная диагностика**

Лабораторная диагностика включала в себя клинический и биохимический анализы крови, коагулограмму, определение Д-димера. Забор крови осуществляли натощак. Лабораторная диагностика проводилась в предоперационном периоде, а также при контрольных визитах после имплантации ОУЛП: на 45 день, через 3 и через 6 месяцев.

Электрокардиографическое исследование

Регистрация электрокардиограммы выполнялась в 12 отведениях в положении пациента лежа на спине. Во время записи ЭКГ оценивался основной ритм, частота сердечных сокращений, интервалы P-Q, Q-T, ширину QRS комплекса.

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру

Регистрирующее устройство устанавливалось пациенту на 24 часа. Оценивался основной ритм, нарушения ритма сердца в течение всего времени мониторирования, минимальная, средняя и максимальная частота сердечных сокращений.

Фиброгастродуоденоскопия

Применялась с целью исключения патологии пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. При выявлении эрозивного поражения

назначалась гастропротекторная терапия с последующим контрольным исследованием. Наличие язв, эрозий являлось противопоказанием к проведению процедуры имплантации, так как внутривенное введение антикоагулянтов могло спровоцировать интраоперационное желудочно-кишечное кровотечение.

Трансторакальная ЭхоКГ

Трансторакальная эхокардиография проводилась в одномерном и двумерном режиме. Во время данного исследования определялись линейные и объемные размеры камер сердца, оценивалась насосная функция сердца (ФВ ЛЖ), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), оценивалось состояние клапанного аппарата, отсутствие/наличие перикардального выпота.

Чреспищеводное ЭХО кардиографическое исследование

В данной работе ЧП-ЭхоКГ проводилось на нескольких этапах исследования:

- 1). В предоперационном периоде для исключения тромбоза полостей сердца;
- 2). Интраоперационно для проведения транссептальной пункции, для оценки линейных размеров УЛП, для оценки положения окклюдера УЛП;
- 3). В послеоперационном периоде оценивалось положение ОУЛП, наличие тромбоза на поверхности окклюдера, величина остаточного кровотока.

Исследование проводится при положении пациента на левом боку или на спине во время проведения операции по имплантации ОУЛП. Когда эхоскоп вводится в полость пищевода, его головка должна быть слегка согнута вперед, а регулятор бокового отклонения на рукоятке должен быть заблокирован на рукоятке. Загубник можно поместить как до, так и после интубации пищевода.

Продвижение эхоскопа по пищеводу следует проводить осторожно и медленно, чтобы не повредить стенку пищевода.

Для визуализации УЛП и межпредсердной перегородки эхоскоп устанавливают в верхней и средней трети пищевода. Если датчик находится в пищеводе на уровне середины левого предсердия, то получается изображение, называемое чреспищеводной четырехкамерной позицией. Исходя из данной позиции, при помощи легкого поворота эхоскопа по часовой стрелке можно получить изображение правого и левого предсердий. В этом сечении разделяющая предсердия межпредсердная перегородка проходит почти перпендикулярно ультразвуковому лучу. При таком положении эхоскопа производится выбор оптимального места для транссептальной пункции при имплантации ОУЛП.

При извлечении эхоскопа на 1,0-1,5 см из средней трети пищевода датчик оказывается в верхней трети пищевода для визуализации ушка левого предсердия. Используются четыре положения эхоскопа для визуализации УЛП: 0, 45, 90 и 135 градусов. Для исключения тромбоза УЛП и оценки линейных размеров используют каждую из четырех проекций. [3]

Компьютерная томография с контрастным усилением

Проводилась перед процедурой имплантации ОУЛП с целью оценки анатомии и линейных размеров УЛП. Для визуализации ушка левого предсердия использовалась венозная фаза контрастирования, когда левое предсердие и его ушко заполняются контрастным веществом. При данном исследовании оценивалось отсутствие/наличие тромбоза УЛП, форма и линейные размеры УЛП.

2.3.3. Имплантация окклюдизирующего устройства.

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

Устройство Watchman

Окклюдер Watchman состоит из самораскрывающейся нитиноловой рамки с открытым дистальным краем, имеет анкеры для фиксации и проницаемую полиэтиленовую мембрану на стороне, обращённой к ЛП. Эта мембрана препятствует системной тромбоэмболии и способствует процессу эндотелизации со стороны ЛП. По периметру устройства (часть окклюдера, не покрытая мембраной) находится 10 крючков для активной фиксации окклюдера. Размерный ряд устройства Watchman представлен пятью вариантами размеров: 21 мм, 24 мм, 27 мм, 30 мм и 33 мм. В полностью раскрытом состоянии ширина и длина данного окклюдера имеют одинаковые значения. Устройство доставляется в ЛП трансвенозным и затем транссептальным доступом.

Устройство АСР

Устройство АСР представляет собой самораскрывающийся каркас, состоящий из нитиноловой нити, соединяющей дистальную дольку устройства (для предотвращения его смещения) и проксимальный диск (для закрытия устья УЛП). Внутренняя поверхность дольки выстлана тканью из полиэстера. По периметру внутренней части (дольки) находится 6 крючков для активной фиксации. Размерный ряд устройства АСР представлен следующими вариантами размеров: 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30. Доставка данного окклюдера также осуществляется посредством пункции МПП.

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, поскольку выбор места пункции важен для последующего успеха процедуры. Пункция МПП обычно проводится центрально относительно передне - задней плоскости и в центральной части МПП относительно положения верх/низ. Данная центральная пункция является оптимальной для дальнейших манипуляций в ЛП при имплантации окклюдера. 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 внутренняя часть катетера SL0 (буж) вместе с проводником удаляется из полости сердца, далее 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 [81]. Однако следует иметь в виду, что двухмерная ЧП-ЭхоКГ может недооценивать истинные размеры УЛП по сравнению с трёхмерной ЧП-ЭхоКГ или КТ [89].

Размер выбранного устройства должен быть, по крайней мере, на 10–20% больше измеренного диаметра: правильно выбранный размер имеет важное значение для предотвращения «затёков» крови вокруг устройства (так называемых «ликов») после полного раскрытия окклюдера в УЛП. С

другой стороны, имплантация устройства чрезмерно большого размера может привести к компрессии левой огибающей артерии.

Стоит отметить, что устье УЛП обычно эллиптической формы, в то время как все имеющиеся окклюдеры имеют круглую форму. В связи с этим возможна неполная герметичность закрытия устройством УЛП и возникновение «ликров». Окклюдер АСР является более предпочтительным, если глубина УЛП меньше ширины устья, поскольку имплантация устройства Watchman в данном случае может привести к его неустойчивому положению и повреждению стенки УЛП.

После выбора типа устройства и подходящего размера окклюдер промывают в физиологическом растворе для устранения воздуха из устройства. Это необходимо для предотвращения воздушной эмболии во время непосредственной имплантации окклюдера в УЛП.

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. В конце процедуры при помощи ЧП-ЭхоКГ или ЭхоКГ обязательно визуализируют листки перикарда для исключения гемоперикарда.

2.3.3. Антитромботическая терапия после имплантации окклюдера.

Поскольку окклюдер является инородным телом, на его поверхности могут образовываться тромбы, поэтому до момента эндотелизации устройства пациенты должны получать антитромботическую терапию.

После имплантации устройства Watchman рекомендуется использовать протокол антитромботической поддержки, применявшийся в РКИ PROTECT-AF [56] и PREVAIL [54]. Целесообразно назначать варфарин с целевыми значениями МНО 2,0–3,0 в комбинации с АСК в дозе 75 мг/сут в течение как минимум 45 дней после процедуры. Через 45 дней проводят ЧП-ЭхоКГ для уточнения позиционирования окклюдера. При оптимальной установке устройства (полная окклюзия устья УЛП, остаточный кровоток не более 5 мм) и отсутствии признаков тромбоза на его поверхности приём варфарина прекращают и назначают двойную антиагрегантную терапию (АСК в сочетании с клопидогрелом 75 мг/сут) на период до 6 месяцев. Спустя 6 месяцев после имплантации следует переводить пациентов на неопределённо долгую монотерапию АСК. При неадекватном позиционировании устройства необходимо продолжить приём варфарина до исчезновения или уменьшения диаметра остаточного кровотока менее 5 мм.

После имплантации устройства АСР принято назначать комбинацию АСК 75 мг/сут и клопидогрела 75 мг/сут на срок от 3 до 6 месяцев с последующим переходом на монотерапию АСК. Таким образом, принципиальным отличием рекомендуемой антитромботической стратегии в случае имплантации окклюдера АСР является отсутствие необходимости назначения варфарина.

Учитывая, что окклюдеры УЛП предназначены для пациентов с противопоказаниями для назначения антикоагулянтов, в реальной клинической практике пациентам зачастую не назначают эти препараты, сокращают срок двойной антиагрегантной терапии, используют НОАК, ограничиваются монотерапией антиагрегантами или вовсе не назначают антитромботическую терапию [1]. Все эти подходы пока не изучены в рамках РКИ и являются частью локальных протоколов различных медицинских центров, а не рекомендованной медицинскими сообществами официальной тактикой лечения.

Как было отмечено ранее, назначение антитромботической терапии не было регламентировано протоколом исследования и оставалось на усмотрение лечащего врача.

2.3.4. Чреспищеводная эхокардиография после имплантации окклюдера.

Вне зависимости от типа окклюдирующего устройства через 45 дней после имплантации необходимо выполнять контрольную ЧП-ЭхоКГ для оценки позиционирования окклюдера, величины остаточного кровотока и наличия тромба на поверхности устройства. При получении спорных результатов можно выполнить КТ сердца с контрастным усилением.

При обнаружении тромба или остаточного кровотока большого диаметра целесообразно продолжить антитромботическую терапию.

Накопленный к настоящему моменту клинический опыт ведения таких пациентов свидетельствует о том, что тромбоз на поверхности окклюдера, выявляемый при проведении ЧП-ЭхоКГ, чаще всего является бессимптомным и в большинстве случаев исчезает на фоне антитромботической терапии (или даже в её отсутствие) [99]. Это же относится и к диаметру остаточного кровотока более 5 мм: имеющиеся данные указывают на небольшую клиническую значимость этого феномена [114].

2.4. 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 $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

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

Технический успех имплантации ОУЛП.

Окклюдизирующие устройства были успешно имплантированы у 197 из 200 пациентов (табл. 5). 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.

Таблица 5 – Интраоперационные характеристики имплантации ОУЛП
(n=200)

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

АСТ – active coagulation time (время свёртываемости крови)

Как видно из таблицы 5, 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 6.

Таблица 6 – Результаты интраоперационного измерения линейных размеров УЛП методами ЧП-ЭхоКГ и прямой ангиографии (n=200)

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

Как видно из таблицы 6, размеры устья и шейки УЛП, измеренные при помощи ЧП-ЭхоКГ и прямой ангиографии, оказались схожими у пациентов обеих групп. Глубина УЛП, измеренная при помощи прямой ангиографии, оказалась больше в группе WD. Размер окклюдизирующего устройства также

оказался значительно больше в группе WD. При сравнении между собой линейных размеров устья, шейки и глубины УЛП, измеренных двумя методами, у всех пациентов и отдельно внутри каждой группы статистически значимых различий не выявлено, т. е. результаты измерений, полученные при использовании обоих методов, являются полностью сопоставимыми. Корреляционный анализ продемонстрировал наличие взаимосвязей между линейными размерами УЛП, измеренными при помощи ЧП-ЭхоКГ и прямой ангиографии (табл. 7).

Таблица 7 – Корреляции между линейными размерами УЛП, измеренными при помощи ЧП-ЭхоКГ и прямой ангиографии (n=200)

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

Из таблицы 7 ясно, что значения коэффициентов корреляции находились в пределах от 0,775 до 0,972, что указывает на наличие сильных прямых взаимосвязей между линейными размерами УЛП, измеренными при помощи ЧП-ЭхоКГ и прямой ангиографии. При этом наибольшие значения коэффициентов корреляции были получены для глубины УЛП.

При сравнении линейных размеров УЛП, измеренных при помощи двух методов, у всех пациентов совпадение результатов отмечено в 24% случаев при измерении устья УЛП, в 33% – шейки УЛП и в 22% – глубины УЛП. При сравнении результатов значение, полученное при помощи прямой ангиографии, вычитали из значения, измеренного посредством ЧП-ЭхоКГ. Размеры УЛП, измеренные при помощи прямой ангиографии, оказались

выше значений, полученных при использовании ЧП-ЭхоКГ, для устья УЛП – в 33% случаев, для шейки УЛП – в 19% и для глубины УЛП – в 36%. Размеры УЛП, измеренные при помощи прямой ангиографии, оказались ниже значений, полученных при использовании ЧП-ЭхоКГ, для устья УЛП – в 43% случаев, для шейки УЛП – в 48% и для глубины УЛП – в 42%.

При анализе абсолютных значений разницы в размерах при использовании двух методов было установлено, что у всех пациентов расхождение в размерах устья УЛП составило от 1 до 11 мм, шейки УЛП – от 1 до 10 мм и глубины УЛП – от 1 до 13 мм. Для дальнейшего анализа был рассчитан показатель дельта-%, который определяли по формуле: $\Delta\% = [(N_1 - N_0)/N_0] \times 100\%$; где N_0 – линейные размеры УЛП, измеренные при помощи ЧП-ЭхоКГ, N_1 – линейные размеры УЛП, измеренные посредством прямой ангиографии; результаты отражены в таблице 8.

Таблица 8 – Значения показателя $\Delta\%$ для линейных размеров УЛП при сравнении двух методов измерения (n=200)

Показатель	Все пациенты (n=200)	Группа WD (n=108)	Группа АСР (n=92)	Р
$\Delta\%$ размера устья УЛП	0 (-5,3; 4,4)	0 (-5,3; 5,0)	0 (-5,3; 0)	0,377
$\Delta\%$ размера шейки УЛП	0 (-5,9; 0)	0 (-6,1; 0)	0 (-5,6; 0)	0,946
$\Delta\%$ глубины УЛП	0 (-4,5; 3,4)	2,5 (0; 3,8)	-2,9 (-6,2; 0)	<0,001

Из таблицы 9 следует, что у всех больных медианы показателя $\Delta\%$ для всех размеров УЛП были равны 0, а значения интерквартильного размаха отклонялись от 0 в пределах 5% в большую или меньшую сторону, что свидетельствует о том, что как минимум у половины пациентов линейные размеры УЛП, измеренные при помощи двух методов, либо совпадают, либо между ними имеется расхождение не более 5%, что соответствует 1 мм. При сравнении групп выявлены значимые различия при измерении глубины УЛП:

в группе WD глубина УЛП, измеренная при помощи прямой ангиографии, оказалась в среднем на 2,5% больше, чем измеренная посредством ЧП-ЭхоКГ, тогда как в группе АСР, наоборот, глубина УЛП, измеренная при помощи прямой ангиографии, оказалась в среднем на 2,9% меньше, чем измеренная посредством ЧП-ЭхоКГ.

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.

В качестве интраоперационных осложнений имплантации ОУЛП рассматривали события первичной конечной точки безопасности: смерть, связанную с процедурой; дислокацию окклюдера; гемоперикард; а также другие осложнения, непосредственно связанные с процедурой.

У всех больных с ФП суммарная частота интраоперационных осложнений составила 3%, при этом осложнения регистрировали только в группе АСР (табл. 9).

Таблица 9 – Частота и структура интраоперационных осложнений при имплантации ОУЛП (n=200)

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

Как видно из таблицы 9, 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. 10).

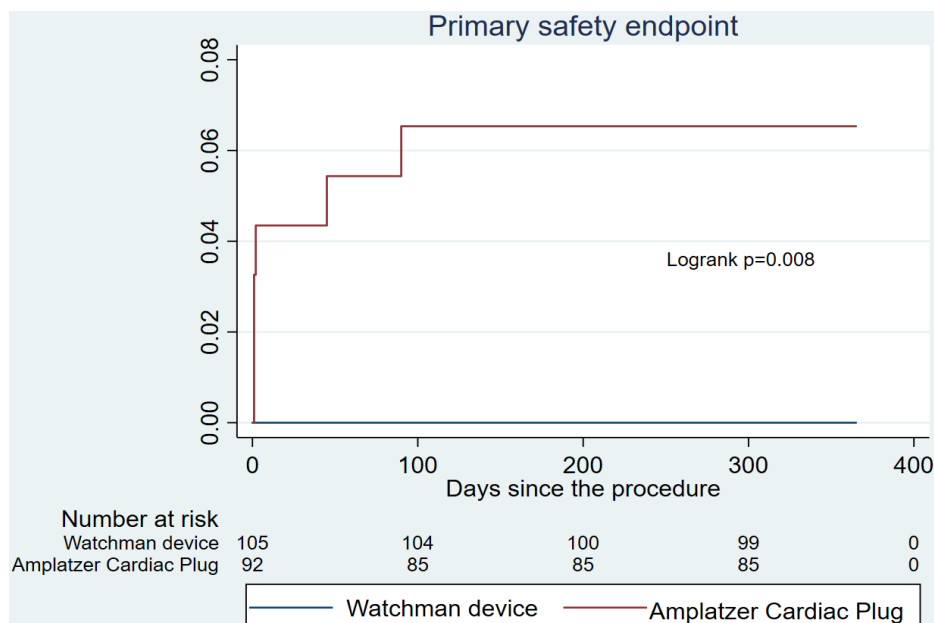


Рисунок 10 – Риск интраоперационных осложнений в зависимости от вида окклюдирующего устройства (n=200)

3.2. Результаты проспективного наблюдения за пациентами с фибрилляцией предсердий после имплантации окклюдирующего 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. 10). 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.

Таблица 10 – Частота и сроки летальных исходов у пациентов с ФП (n=197)

Сроки	Все пациенты (n=197)	Группа WD (n=105)	Группа АСР (n=92)	P
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

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.

В качестве событий первичной конечной точки эффективности рассматривали инсульт/СЭ, тромбоз устройства, а также суммарную частоту данных событий.

За время наблюдения ишемический инсульт произошёл у 5 пациентов из группы WD (табл. 11); случаев СЭ не было. В группе АСР эпизодов нарушений мозгового кровообращения не отмечено.

Таблица 11 – Частота и сроки возникновения ишемического инсульта у пациентов с ФП (n=197)

Сроки	Все пациенты (n=197)	Группа WD (n=105)	Группа АСР (n=92)	p
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

Из таблицы 11 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).

Напомним, что в исследование включили пациентов с неклапанной ФП и высоким риском инсульта: среднее значение суммы баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc составило 4,01 ± 1,58. Прогнозируемая на основании шкалы CHA₂DS₂-VASc частота инсульта у данных пациентов составляет 4,84% в год: 4,76% в группе WD и 4,93% в группе АСР (p=0,531). У всех пациентов реальная частота инсульта оказалась ниже расчётной (2,5% против 4,8%), что соответствовало снижению риска инсульта на 48%, т. е. имплантация любого окклюдера соотносилась со снижением риска ишемического инсульта на 48%. При этом в группе АСР снижение риска инсульта составило 100%, а в группе WD – 0%, поскольку реальная частота инсульта совпала с расчётной.

Характеристика пациентов из группы WD, перенесших ишемический инсульт за время наблюдения, представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Характеристика пациентов из группы WD, перенесших ишемический инсульт за время наблюдения

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	НОАК + АСК	АСК + клопидогрел	НОАК
Дилатация ЛП	да	да	да	да	Да
ФВ ЛЖ $\leq 40\%$	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

Как видно из таблицы 12, инсульты произошли преимущественно у пациентов в возрасте 70 лет и старше, с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 и инсультом в анамнезе. Обращает на себя внимание наличие дилатации ЛП и феномена СЭК у всех пациентов. Возможно, с развитием инсульта были ассоциированы и другие факторы, однако поиск предикторов инсульта не целесообразен из-за малого количества событий.

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 тромбоэмболических осложнений (табл. 13). 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.

Таблица 13 – Частота и сроки возникновения тромбоза устройства

у пациентов с ФП (n=192)

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

Как ясно из таблицы 13, статистически значимых различий по частоте тромбоза устройства между группами WD и АСР выявлено не было. При проведении контрольной ЧП-ЭхоКГ через 180 дней после имплантации ОУЛП ни у кого из пациентов не обнаружено признаков тромбоза устройства.

Один случай смерти, связанный с процедурой имплантации ОУЛП, произошёл в группе АСР; его мы описывали выше.

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. 11).

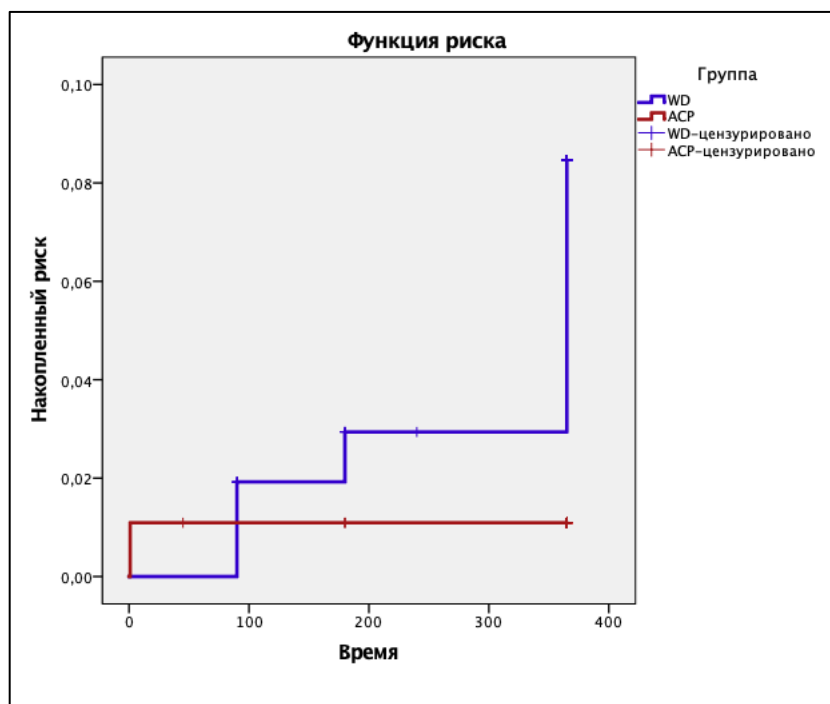


Рисунок 11 – Риск неблагоприятных событий первичной конечной точки эффективности в зависимости от вида окклюзирующего устройства (n=197)

Вторичные конечные точки эффективности.

В качестве событий второй конечной точки эффективности рассматривали неудачу имплантации ОУЛП, наличие остаточного кровотока в УЛП, госпитализацию по поводу сердечно-сосудистого заболевания, смерть от любых причин, сердечно-сосудистую смерть.

В группе WD отмечено 3 случая (2,8%) неудачной имплантации устройства, о которых было упомянуто в начале главы. 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. 15).

Наличие остаточного кровотока в УЛП также оценивали при проведении ЧП-ЭхоКГ во время контрольных визитов через 45 и 180 дней

(табл. 14), при этом через 45 дней ЧП-ЭхоКГ была выполнена у 192 пациентов, а через 180 дней – у 182.

Таблица 14 – Частота и сроки выявления остаточного кровотока в УЛП

у пациентов с ФП (n=197)

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

Из таблицы 14 следует, что спустя 45 дней после имплантации ОУЛП у каждого пятого пациента был выявлен остаточный кровоток в УЛП, однако диаметр кровотока во всех случаях не превышал 5 мм, поэтому данная ситуация не имела клинического значения и не требовала лечения. Частота выявления остаточного кровотока в УЛП оказалась значимо выше в группе WD как через 45 дней, так и через 180 дней.

Спустя 180 дней доля больных ФП с наличием остаточного кровотока в УЛП значительно снизилась – с 19% до 8% ($p<0,001$), в т. ч. в группе WD – с 29% до 16% ($p=0,007$) и в группе АСР – с 8% до 0% ($p=0,016$).

За время наблюдения госпитализация по поводу сердечно-сосудистого заболевания имела место у 11 (5,8%) пациентов без значимых различий между группами (8,2% в группе WD против 3,3% в группе АСР; $p=0,148$). Несколько более высокая частота госпитализаций в группе WD объясняется тем, что в этой группе отмечено 5 случаев ишемического инсульта, во всех из них требовалась госпитализация.

Также зафиксирован 1 случай сердечно-сосудистой смерти и 2 случая смерти от всех причин, которые были рассмотрены выше.

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.

В качестве событий первичной конечной точки безопасности рассматривали смерть, связанную с процедурой, гемоперикард и дислокацию окклюдера. Все эти события были упомянуты при описании интраоперационных осложнений. Ещё одно осложнение, связанное с процедурой, – повреждение бедренной артерии системой доставки – не связано с имплантацией конкретного устройства, поэтому не входит в первичную конечную точку безопасности.

Таким образом, 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 (табл. 10).

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. 12).

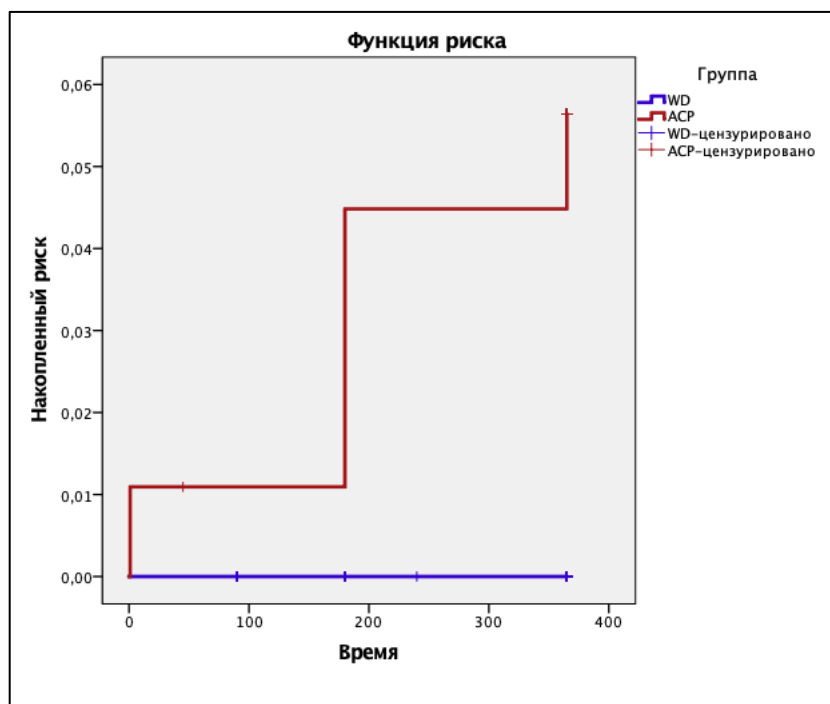


Рисунок 12 – Риск неблагоприятных событий первичной конечной точки безопасности в зависимости от вида окклюзирующего устройства (n=200)

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. 15). 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.

Еще 1 случай дислокации устройства АСР был отмечен в центре, имевшем предыдущий опыт имплантации ОУЛП (клиника №1). В данном случае дислоцированное устройство мигрировало в брюшной отдел аорты. Окклюдер АСР удалось извлечь эндоваскулярным доступом через бедренную артерию.

В клинике №3 имплантация окклюдера АСР осложнилась развитием гемоперикарда, который потребовал дренирования полости перикарда.

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.

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

Вторичные конечные точки безопасности.

В качестве событий первичной конечной точки безопасности рассматривали большие кровотечения.

В группе WD у 1 пациента, принимавшего НОАК, на 204-й день наблюдения возник эпизод носового кровотечения, потребовавший госпитализации в стационар. Данный случай был расценен как серьёзное кровотечение. Таким образом, частота больших кровотечений у всех больных составила 0,5% в год, в группе WD – 1%, в группе АСР – 0% (p=1,0).

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. 16).

Таблица 16 – Частота и структура событий показателя «чистая клиническая выгода» у пациентов с ФП (n=197)

Показатель	Все пациенты (n=197)	Группа WD (n=105)	Группа ACP (n=92)	p
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

Как следует из таблицы 16, статистически значимых различий по частоте неблагоприятных событий, составляющих чистую клиническую выгоду, между группами WD и ACP не было. Отмечена тенденция к более высокой частоте ишемического инсульта в группе WD, о которой было упомянуто при рассмотрении первичной конечной точки эффективности.

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

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как и в других исследованиях, при прямом сравнении двух окклюдеров в нашей работе оценивали технический успех процедуры, частоту интраоперационных осложнений, первичные конечные точки эффективности и безопасности и чистую клиническую выгоду.

Технический успех процедуры.

По данным литературы [62; 23; 110; 11; 74; 70], в настоящее время частота технического успеха процедуры при имплантации любого из двух устройств является высокой и варьирует от 95% до 100%, но так было не всегда. Например, в пилотном исследовании с участием всего 66 пациентов частота технического успеха имплантации устройства Watchman была 88% [81], а в РКИ PROTECT-AF [56] – 91%. Reddy V. Y. и соавт. [100] констатируют, что повышению технического успеха имплантации устройства Watchman способствовало накопление у операторов практического опыта, что стало заметно уже во второй половине исследования PROTECT-AF. В нашей работе частота технического успеха процедуры также оказалась очень высокой как в целом (98,5%), так и отдельно для каждого устройства (97,2% – в группе WD; 100% – в группе ACP), что совпадает с результатами многих исследований.

Интраоперационные осложнения.

По данным последних крупных многоцентровых регистров с участием устройств Watchman [20] и ACP [112], средняя частота основных осложнений во время процедуры и в течение 7 суток после неё составляет: инсульт – 0,1–1%; тампонада сердца – 0,1–2,2%; эмболизация устройством – 0,2–0,8%; большие кровотечения с потребностью в гемотрансфузии – 0,7–1,2%; воздушная эмболия – 0,3–0,5%; травма пищевода – 0,1%; местные осложнения в области сосудистого доступа – 0,4–1,2%.

В нашем исследовании не было зарегистрировано таких интраоперационных осложнений, как инсульт и большое кровотечение, связанные с процедурой, воздушная эмболия и травма пищевода, а частота других осложнений оказалась сопоставимой с данными литературы: гемоперикард – 0,5%; повреждение бедренной артерии – 0,5%; эмболизация устройством – 1,5%. Важно отметить, что интраоперационные осложнения были зафиксированы только в группе АСР, а их частота составила 6,5%, что вполне сопоставимо с данными других исследований: так, в крупном регистре [112] частота интраоперационных осложнений была 4,97%, ещё в двух работах [110; 70] она оказалась одинаковой и составила 6%.

В нашей работе в группе WD интраоперационных осложнений не было. В первом из РКИ с устройством Watchman [56] частота интраоперационных осложнений составила 8,7%, во втором РКИ – 4,2%, в регистре CAP – 4,1%, регистре EWOLUTION – 2,8%, т. е. с накоплением у операторов опыта имплантации ОУЛП частота интраоперационных осложнений снижалась, а процент технического успеха увеличивался [98].

По данным крупного американского наблюдательного исследования реальной клинической практики [64], в котором оценили частоту интраоперационных осложнений при имплантации устройства Watchman, таких как гемоперикард, большое кровотечение с потребностью в гемотрансфузии, смерть и инсульт, связанные с процедурой, общая частота интраоперационных осложнений является очень низкой. В это исследование включили 5175 пациентов, которым в 2016 г. в США был имплантирован окклюдер Watchman. Процедуру чаще выполняли мужчинам (59,1%), лицам преклонного (≥ 75 лет) возраста (58,7%) и европеоидной расы (83,1%). При общей частоте осложнений 1,9% на долю послеоперационного инсульта пришлось 0%, СЭ – 0,29%, кровотечений с потребностью в гемотрансфузии – 0,1%. Показатель госпитальной смертности был 0,29%. Наиболее частым (0,68%) осложнением оказался гемоперикард, требующий

перикардиоцентеза. Однако в этой работе не представлены данные о частоте эмболизации устройством. Авторы заключают, что профиль безопасности при имплантации окклюдера Watchman соответствовал таковому регистра EWOLUTION и выгодно отличался от результатов РКИ PROTECT-AF и PREVAIL.

Оценка эффективности имплантации окклюзирующих устройств.

В рассмотренных нами исследованиях эффективность имплантации ОУЛП оценивали не только по частоте тромбоэмболических событий, таких как инсульт/СЭ, тромбоз устройства и случаи сердечно-сосудистой/необъяснимой смерти, но и по снижению риска инсульта по сравнению со спрогнозированной частотой, рассчитанной на основании шкалы CHA₂DS₂-VASc.

В РКИ PROTECT-AF [56] снижение риска инсульта при имплантации устройства Watchman составило 46% у 707 пациентов с длительностью наблюдения 18 месяцев; в регистре CAP [55] – 78% у 566 пациентов со средним периодом наблюдения 50 месяцев; в регистре CAP2 [55] – 69% у 578 пациентов со средним периодом наблюдения 50 месяцев.

В регистрах по изучению устройств ACP/Amulet было отмечено снижение риска инсульта в пределах 60–65%: на 59% у 1001 пациента со средней длительностью наблюдения 1,3 года [112]; на 60% у 950 пациентов со средней длительностью наблюдения 0,9 года [72]; на 61% у 212 пациентов со средней длительностью наблюдения 3,3 года [110]; на 66% у 542 пациентов со средней длительностью наблюдения 1,7 года [15].

В нашей работе снижение риска инсульта у всех пациентов с ФП составило 48% (0% – в группе WD, 100% – в группе ACP). За время наблюдения в группе WD отмечено 5 случаев ишемического инсульта, тогда как в группе ACP инсультов не было. При сравнении групп по частоте инсульта отмечена тенденция к её повышению в группе WD (4,8% против

0%; $p=0,062$). 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.

Вообще, тромбоз устройства является достаточно редким осложнением имплантации ОУЛП, но его наличие ассоциируется с 4–5-кратным увеличением риска ишемических событий. На это указывают результаты крупного мета-анализа 66 рандомизированных и наблюдательных исследований [5] с участием 10153 пациентов после имплантации ОУЛП, в котором оценили частоту и клинические исходы тромбоза устройства. В этих исследованиях частота тромбоза устройства варьировала от 0% до 17% и в среднем составила 3,8%. Тромбоз устройства был выявлен при помощи ЧП-ЭхоКГ в первые 90 дней после имплантации у 42% пациентов, через 90–365 дней – у 57% и спустя 365 дней – у 1% больных. Не было различий по частоте тромбоза между устройствами Watchman и АСР (3,1% против 3,6%; $p=0,24$).

Суммарную частоту ишемических событий оценили в 32 из 66 исследований ($n=7689$): она составила 13,2% (37/280) у пациентов с тромбозом устройства и 3,8% (285/7399) у пациентов без тромбоза (ОР 5,27; 95% ДИ 3,66–7,59; $p<0,001$). В анализе чувствительности, в который включили только РКИ и проспективные многоцентровые регистры, частота тромбоза устройства была 3,7%, при этом тромбоз также был ассоциирован с более высокой частотой ишемических событий (13,5% против 4,4% у пациентов без тромбоза; ОР 4,15; 95% ДИ 2,77–6,22; $p<0,001$).

В нашем исследовании частота тромбоза устройства Watchman была схожа с данными мета-анализа (2,9% против 3,1%), тогда как частота тромбоза устройства ACP оказалась ниже (0% против 3,6%). Во всех трёх случаях, выявленных в нашей работе, тромбоз устройства не сопровождался системными тромбоэмболическими осложнениями. Также отметим, что все эпизоды тромбоза устройства Watchman были обнаружены при проведении ЧП-ЭхоКГ через 45 дней, на фоне 3-недельной терапии лечебными дозами эноксапарина тромбы были полностью лизированы, а через 180 дней после имплантации ОУЛП тромбов на поверхности устройства не было выявлено ни у одного пациента.

Отсутствие остаточного кровотока является одним из критериев успешной имплантации ОУЛП. В нашей работе мы рассматривали остаточный кровоток как вторичную конечную точку эффективности и оценивали его наличие при помощи ЧП-ЭхоКГ интраоперационно, через 45 и 180 дней после имплантации ОУЛП. Важно отметить, что во всех случаях был выявлен клинически незначимый краевой поток (диаметром <5 мм). Частота обнаружения остаточного кровотока оказалась выше в группе WD как через 45 дней (28,8% против 8%; $p < 0,001$), так и через 180 дней (15,8% против 0%; $p < 0,001$). Неясно, могут ли такие «затёки» являться источником тромбоэмболических осложнений, поскольку дистальнее места имплантации ОУЛП могут образовываться новые тромбы [114]. В исследовании PROTECT-AF у пациентов с остаточным кровотоком не было отмечено ухудшения клинических исходов, независимо от выбранной антитромботической стратегии (варфарин, двойная антиагрегантная терапия, монотерапия АСК). В регистре EWOLUTION частота клинически значимого остаточного кровотока при имплантации устройств Watchman составляла менее 1% [21], при этом имеющиеся данные свидетельствуют о небольшой клинической важности этого феномена [114].

Полученные нами данные контрастируют с результатами мета-анализа [11], включившего 6 исследований по прямому сравнению двух устройств, в котором частота выявления остаточного кровотока любого диаметра была значимо выше в группе АСР, что соотносилось с повышением риска в 3,7 раза, однако эти различия были достигнуты за счёт клинически незначимого (диаметром <3 или <5 мм в разных исследованиях) кровотока, поскольку риск выявления клинически значимого остаточного кровотока оказался сопоставимым.

Наша работа показала, что суммарная частота событий первичной конечной точки эффективности оказалась выше в группе WD, чем в группе АСР (7,6% против 1,1%; $p=0,038$). Исследования реальной клинической практики последних лет [62; 70; 11] по прямому сравнению двух устройств продемонстрировали отсутствие значимых различий по эффективности между ними. Тем не менее по частоте неблагоприятных событий, входящих в первичную конечную точку эффективности, наши результаты не отличаются от таковых, полученных в других исследованиях.

Оценка безопасности имплантации окклюдизирующих устройств.

В нашем исследовании все события первичной конечной точки безопасности (гемоперикард, эмболизация устройством, смерть, связанная с процедурой) произошли в группе АСР (5,4% против 0% в группе WD; $p=0,019$). Результаты недавнего мета-анализа [11] и других исследований [62; 70] по прямому сравнению двух устройств указывают на отсутствие существенных различий между ними по безопасности. В мета-анализе [11] у устройства Watchman выявлено дополнительное преимущество над АСР по безопасности: у пациентов, которым имплантировали устройство Watchman, риск любых кровотечений был ниже на 59% с тенденцией к снижению риска больших кровотечений на 61%.

Если учитывать предыдущий опыт имплантации окклюдеров, то 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 [55, 56, 112].

По частоте событий, составляющих чистую клиническую выгоду, различий между группами WD и АСР выявлено не было (7,6% против 5,4%; $p=0,538$), что совпадает с результатами других исследований [70]. Чистую клиническую выгоду имплантации устройства Watchman отдельно оценили Brouwer T. F. и соавт. [22] в *post-hoc* анализе данных РКИ PROTECT-AF и PREVAIL, в которых в период с 2005 г. по 2012 г. принимали участие 1114 пациентов из США и Европы с неклапанной ФП и суммой баллов по шкале CHADS₂ ≥ 1 . Показатель чистой клинической выгоды был рассчитан как взвешенная сумма неблагоприятных событий на 100 пациентов-лет. Суммарная частота событий, составляющих чистую клиническую выгоду, была 1,42% в год, что ассоциировалось со снижением риска неблагоприятных событий на 26% (ОР 0,74; 95% ДИ 0,56–1,00; $p=0,04$) по сравнению с варфарином, при этом преимущества имплантации ОУЛП проявлялись спустя 1–2 года после процедуры.

Таким образом, в нашем исследовании устройство Watchman продемонстрировало превосходство над устройством АСР по безопасности; окклюдер АСР, напротив, имел преимущества над устройством Watchman по эффективности, однако при анализе чистой клинической выгоды по совокупности наиболее значимых неблагоприятных событий ни одно из устройств не обнаружило убедительных преимуществ над другим.

Наше исследование имеет 2 основных ограничения.

Во-первых, исследование было нерандомизированным, поэтому выбор устройства оставался на усмотрение лечащего врача и определялся двумя

основными причинами: выбором врача и наличием у врача опыта имплантации данного окклюдера.

Во-вторых, стратегия антитромботического лечения после имплантации ОУЛП не была строго регламентирована протоколом исследования и также оставалась на усмотрение лечащего врача.

Однако несмотря на эти ограничения, нам удалось выполнить первое в нашей стране прямое сравнение двух окклюзирующих устройств – Watchman и Amplatzer Cardiac Plug – в рамках открытого нерандомизированного многоцентрового проспективного исследования, которое в целом продемонстрировало высокую частоту технического успеха процедуры, низкую частоту интраоперационных осложнений и неблагоприятных событий первичных конечных точек эффективности и безопасности, а также снижение риска инсульта/СЭ на 48% по сравнению с прогнозируемой частотой, рассчитанной на основании шкалы CHA₂DS₂-VASc.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время во всём мире для изоляции УЛП чаще всего используют 2 вида окклюдеров: Watchman Device (Boston Scientific, Natick, 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. Прямые сравнения этих двух окклюдирующих 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 данной работе проведена оценка эффективности и безопасности применения двух наиболее часто используемых устройств для окклюзии ушка левого предсердия в России и мире (WD и ACP). Исследование было нерандомизированным, поэтому выбор устройства и стратегия антитромботической терапии оставались на усмотрение врача в зависимости опыта конкретного медицинского центра. Однако несмотря на данное ограничение, это первое проспективное многоцентровое исследование, описывающее данную малоизученную тему.

Основные результаты этого исследования заключались в том, что имплантация ACP была связана с более высокой частотой серьезных осложнений, а использование WD - с более высокой частотой тромбоэмболических событий и тромбозов устройств.

Частота наблюдаемых осложнений в группе ACP (6,5%) была выше, чем в большом многоцентровом исследовании Amplatzer Cardiac Plug (n = 1047), опубликованном Tzikas и соавт. (4,97%). Скорее всего, это было связано с отсутствием опыта имплантации окклюдеров в некоторых медицинских центрах. В группе WD не было осложнений, связанных с имплантацией окклюдеров, что хорошо коррелирует с данными реестра EWOLUTION. Вероятно, отсутствие дополнительного диска у окклюдеров

WD упрощает процедуру имплантации WD, что в свою очередь, снижает количество осложнений, связанных с имплантацией данных окклюдеров.

С другой стороны, наличие остаточного кровотока после успешной имплантации более характерно для устройств WD по сравнению с окклюдерами АСР. Это может приводить к тромбозу устройства и последующим тромбоэмболическим осложнениям. В данной работе частота СЭ в группе WD (6,2%) хорошо коррелировала с данными исследования PREVAIL (6,4%).

ВЫВОДЫ

1. Технический успех имплантации окклюдера в УЛП составляет 97,2% при использовании устройства Watchman, 100% – устройства Amplatzer Cardiac Plug, 98,5% – любого из двух окклюдеров при невысокой частоте интраоперационных осложнений: 0% – при применении устройства Watchman; 6,5% – устройства Amplatzer Cardiac Plug; 3% – любого из двух окклюдеров.
2. Имплантация любого из окклюдирующих устройств в УЛП 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 составило 0%, устройства Amplatzer Cardiac Plug – 100%).
3. Окклюдер Amplatzer Cardiac Plug имеет преимущества над устройством Watchman по эффективности (суммарная частота событий первичной конечной точки эффективности составила 1,1% в группе АСР против 7,6% в группе WD; $p=0,038$).
4. Имплантация любого окклюдера соотносилась со снижением риска ишемического инсульта на 48% по сравнению с расчетным показателем (2,5% против 4,8%). При этом в группе АСР снижение риска инсульта составило 100%, а в группе WD – 0%, что сопоставимо с неприемом антикоагулянтной терапии.
5. Устройство Watchman обладает преимуществами над окклюдером Amplatzer Cardiac Plug по безопасности (суммарная частота событий первичной конечной точки безопасности составила 0% в группе WD против 5,4% в группе АСР; $p=0,019$).
6. 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%, $p = 0,04$).

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 WD против 5,4% в группе АСР; $p=0,538$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Интраоперационное измерение линейных размеров УЛП методом прямой ангиографии не уступает по точности чреспищеводной эхокардиографии; результаты измерения, полученные при помощи прямой ангиографии, рекомендованы для оценки линейных размеров УЛП, поскольку 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 рекомендован пациентам с неклапанной ФП и очень высоким риском кардиоэмболического инсульта, нуждающимся 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 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	— не К-зависимые 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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антитромботическая терапия в кардиологии. Под ред. Е.П. Панченко. – М.: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ», 2019. – 256 с.: ил.
2. Панченко Е.П., Кропачева Е.С. Профилактика тромбоэмболий у больных мерцательной аритмией. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 144 с.
3. Практическая эхокардиография. Под редакцией Франка А. Флаксампфа. М.: «МЕДпресс-информ», 2013. 80-99 с.
4. Рыкунов И. Е., Сандриков В. А., Буравихина Т. А. и др. Чреспищеводная эхокардиография в диагностике объёмных образований сердца и паракардиального пространства. Кардиология, 1996; 12: 95–101.
5. Alkhouli M., Busu T., Shah K. et al. Incidence and Clinical Impact of Device-Related Thrombus Following Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion: A Meta-Analysis. JACC Clin Electrophysiol, 2018; 4 (12): 1629–1637.
6. Al-Saady N. M., Obel O. A., Camm A. J. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. Heart, 1999; 82: 547–555.
7. Andersson T., Magnuson A., Bryngelsson I. L. et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. Eur Heart J, 2013; 34: 1061–1067.
8. Bartus K., Bednarek J., Myc J., et al. Feasibility of closed-chest ligation of the left atrial appendage in humans. Heart Rhythm. 2011;8(2):188–193.
9. Bayard Y., Omran H., Neuzil P. et al. PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) for prevention of cardioembolic stroke in non-anticoagulation eligible atrial fibrillation patients: results from the European PLAATO study. EuroIntervention, 2010; 6 (2): 220–226.

10. Barbier P., Solomon S. B., Schiller N. B., Glantz S. A. Left atrial relaxation and left ventricular systolic function determine left atrial reservoir function. *Circulation*. 1999;100(4):427–436.
11. Basu Ray I., Khanra D., Shah S. et al. Meta-Analysis Comparing Watchman™ and Amplatzer Devices for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Front Cardiovasc Med*, 2020; 7: 89.
12. Beal J. M., Longmire W. P. Jr, Leake W. H. Resection of the auricular appendages. *Ann Surg*, 1950; 132 (3): 517–530.
13. Beigel R., Wunderlich N. C., Ho S. Y. et al. The Left Atrial Appendage: Anatomy, Function, and Noninvasive Evaluation. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014; 7 (12): 1251–1265.
14. Benjamin E. J., Wolf P. A., D’Agostino R. B. et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 1998; 98: 946–952.
15. Berti S., Santoro G., Brscic E. et al. Left atrial appendage closure using AMPLATZER™ devices: A large, multicenter, Italian registry. *Int J Cardiol*, 2017; 248: 103–107.
16. Black I. W., Chesterman C. N., Hopkins A. P. et al. Hematologic correlates of left atrial spontaneous echo contrast and thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 1993; 21 (2): 451–457.
17. Black I. W., Hopkins A. P., Lee L. C., Walsh W. F. Left atrial spontaneous echo contrast: a clinical and echocardiographic analysis. *J Am Coll Cardiol*, 1991; 18 (2): 398–404.
18. Black I. W., Fatkin D., Sagar K. B. et al. Exclusion of atrial thrombus by transesophageal echocardiography does not preclude embolism after cardioversion of atrial fibrillation. A multicenter study. *Circulation*, 1994; 89 (6): 2509–2513.
19. Blackshear J. L., Odell J. A. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Annals of Thoracic Surgery*. 1996;61(2):755–759. doi: 10.1016/0003-4975(95)00887-X.

- 20.Boersma L. V., Ince H., Kische S. et al.; EWOLUTION Investigators. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-Year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial. *Heart Rhythm*, 2017; 14 (9): 1302–1308.
- 21.Boersma L. V., Ince H., Kische S. et al.; following investigators and institutions participated in the EWOLUTION study. Evaluating Real-World Clinical Outcomes in Atrial Fibrillation Patients Receiving the WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Technology: Final 2-Year Outcome Data of the EWOLUTION Trial Focusing on History of Stroke and Hemorrhage. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2019; 12 (4): e006841.
- 22.Brouwer T. F., Whang W., Kuroki K. et al. Net Clinical Benefit of Left Atrial Appendage Closure Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: A Pooled Analysis of the Randomized PROTECT-AF and PREVAIL Studies. *J Am Heart Assoc*, 2019; 8 (23): e013525.
- 23.Chen S., Chun K. R. J., Bordignon S. et al. Left atrial appendage occlusion using LAmbré Amulet and Watchman in atrial fibrillation. *J Cardiol*, 2019; 73 (4): 299–306.
- 24.Chun K. R., Bordignon S., Urban V. et al. Left atrial appendage closure followed by 6 weeks of antithrombotic therapy: a prospective single-center experience. *Heart Rhythm*, 2013; 10 (12): 1792–1799.
- 25.Connolly S. J., Eikelboom J., Joyner C. et al.; AVERROES Steering Committee Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 364: 806–817.
- 26.Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1139–1151.
- 27.Copland M., Walker I. D., Tait R. C. Oral anticoagulation and hemorrhagic complications in an elderly population with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*, 2001; 161 (17): 2125–2128.

- 28.Cox J. L., Schuessler R. B., D'Agostino H. J., Jr., et al. The surgical treatment of atrial fibrillation: III. Development of a definitive surgical procedure. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1991;101(4):569–583.
- 29.Cruz-Gonzalez I., Perez-Rivera A., Lopez-Jimenez R. et al. Significance of the learning curve in left atrial appendage occlusion with two different devices. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2014; 83: 642–646.
- 30.Di Biase L., Santangeli P., Anselmino M., et al. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a Multicenter Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(6):531–538.
- 31.Dawson A. G., Asopa S., Dunning J. Should patients undergoing cardiac surgery with atrial fibrillation have left atrial appendage exclusion? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2010;10(2):306–311.
- 32.Ernst G., Stöllberger C., Abzieher F., et al. Morphology of the left atrial appendage. *Anatomical Record*. 1995;242(4):553-561.
- 33.Fastner C., Behnes M., Sartorius B. et al. Procedural success and intra-hospital outcome related to left atrial appendage morphology in patients that receive an interventional left atrial appendage closure. *Clin Cardiol*, 2017; 40 (8): 566–574.
- 34.Fatkin D., Kelly R. P., Feneley M. P. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *J Am Coll Cardiol*, 1994; 23 (4): 961–969.
- 35.Figini F., Mazzone P., Regazzoli D. et al. Left atrial appendage closure: a single center experience and comparison of two contemporary devices. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017; 89: 763–772.
- 36.Fihn S. D., McDonnell M., Martin D. et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. *Ann Intern Med*, 1993; 118: 511–520.

- 37.Freixa X., Abualsaud A., Chan J., et al. Left atrial appendage occlusion: initial experience with the Amplatzer Amulet. *International Journal of Cardiology*. 2014;174(3):492–496.
- 38.Frustaci A., Chimenti C., Bellocci F., Morgante E., Russo M. A., Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997;96(4):1180–1184.
- 39.Gafoor S., Franke J., Bertog S. et al. Left atrial appendage occlusion in octogenarians: short-term and 1-year follow-up. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2014; 83: 805–810.
- 40.García-Fernández M. A., Pérez-David E., Quiles J., et al. Role of left atrial appendage obliteration in stroke reduction in patients with mitral valve prosthesis: a transesophageal echocardiographic study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(7):1253–1258.
- 41.Garcia-Fernandez M. A., Torrecilla E. G., Roman D. S., et al. Left atrial appendage Doppler flow patterns: implications on thrombus formation. *American Heart Journal*. 1992;124(4):955–961.
- 42.Giugliano R. P., Ruff C. T., Braunwald E. et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2013; 369: 2093–2104.
- 43.Glotzer T. V., Daoud E. G., Wyse D. G. et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009; 2 (5): 474–480.
- 44.Granger C. B., Alexander J. H., McMurray J. J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Eng J Med*, 2011; 365: 981–992.
- 45.Grond M., Jauss M., Hamann G. et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke*, 2013; 44: 3357–3364.

46. Guerios E. E., Schmid M., Gloekler S. et al. Left atrial appendage closure with the Amplatzer cardiac plug in patients with atrial fibrillation. *Arq Bras Cardiol*, 2012; 98 (6): 528–536.
47. Hart R. G., Pearce L. A., Aguilar M. I. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 2007; 147: 590–592.
48. Hart R. G., Pearce L. A., Aguilar M. I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 2007; 146: 857–867.
49. Healey J. S., Crystal E., Lamy A., et al. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *The American Heart Journal*. 2005;150(2):288–293.
50. Henriksson K. M., Farahmand B., Asberg S. et al. Comparison of cardiovascular risk factors and survival in patients with ischemic or hemorrhagic stroke. *Int J Stroke*, 2012; 7: 276–281.
51. Heppell R. M., Berkin K. E., McLenachan J. M., Davies J. A. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart*, 1997; 77 (5): 407–411.
52. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of 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*, 2020; 00: 1–126.
53. Hoit B. D., Shao Y., Gabel M. Influence of acutely altered loading conditions on left atrial appendage flow velocities. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;24(4):1117–1123.

54. Holmes D. R. Jr, Kar S., Price M. J. et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 64 (1): 1–12.
55. Holmes D. R. Jr, Reddy V. Y., Gordon N. T. et al. Long-Term Safety and Efficacy in Continued Access Left Atrial Appendage Closure Registries. *J Am Coll Cardiol*, 2019; 74 (23): 2878–2889.
56. Holmes D. R., Reddy V. Y., Turi Z. G. et al.; PROTECT AF Investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 2009; 374 (9689): 534–542.
57. Hur J., Kim Y. J., Lee H. J. et al. Cardioembolic stroke: dual-energy cardiac CT for differentiation of left atrial appendage thrombus and circulatory stasis. *Radiology*, 2012; 263 (3): 688–695.
58. Engl N, *J Med* 2011;364:806–817.
59. Inoue H., Nozawa T., Okumura K., Jong-Dae L., Shimizu A., Yano K. Prothrombotic activity is increased in patients with nonvalvular atrial fibrillation and risk factors for embolism. *Chest*. 2004;126(3):687–692.
60. Kakkar A. K., Mueller I., Bassand J. P. et al.; GARFIELD Registry Investigators. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. *PLoS One*, 2013; 8 (5): e63479.
61. Kebernik J., Jose J., Abdel-Wahab M. et al. Safety and Efficacy of Left Atrial Appendage Closure with the Amplatzer Cardiac Plug in Very High Stroke and Bleeding Risk Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Cardiol Ther*, 2015; 4 (2): 167–177.
62. Kefer J., Aminian A., Vermeersch P. et al. Transcatheter left atrial appendage occlusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation:

- results from the Belgian registry. *EuroIntervention*, 2018; 13 (13): 1603–1611.
63. Kefer J., Tzikas A., Freixa X. et al. Impact of chronic kidney disease on left atrial appendage occlusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, 2016; 207: 335–340.
 64. Khalil F., Arora S., Killu A. M. et al. Utilization and procedural adverse outcomes associated with Watchman device implantation. *Europace*, 2020; euaa219.
 65. Kim J. S., Lee H., Suh Y. et al. Left Atrial Appendage Occlusion in Non-Valvular Atrial Fibrillation in a Korean Multi-Center Registry. *Circ J*, 2016; 80 (5): 1123–1130.
 66. Kirchhof P., Ammentorp B., Darius H. et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention oF thromboembolic events – European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*, 2014; 16: 6–14.
 67. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 2016; 37 (38): 2893–2962.
 68. Kishore A., Vail A., Majid A. et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*, 2014; 45: 520–526.
 69. Kleinecke C., Cheikh-Ibrahim M., Schnupp S. et al. Long-term clinical outcomes of Amplatzer cardiac plug versus Amulet occluders for left atrial appendage closure. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2020; 96 (3): E324–E331.
 70. Kleinecke C., Yu J., Neef P. et al. Clinical outcomes of Watchman vs. Amplatzer occluders for left atrial appendage closure (WATCH at LAAC). *Europace*, 2020; 22 (6): 916–923.
 71. Lam S. C., Bertog S., Gafoor S., et al. Left atrial appendage closure using the amulet device: an initial experience with the second generation

- amplatzer cardiac plug. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2015;85(2):297–303.
- 72.Landmesser U., Tondo C., Camm J. et al. Left atrial appendage occlusion with the AMPLATZER Amulet device: one-year follow-up from the prospective global Amulet observational registry. *EuroIntervention*, 2018; 14 (5): e590–e597.
 - 73.Lam Y. Y., Yip G. W., Yu C. M. et al. Left atrial appendage closure with AMPLATZER cardiac plug for stroke prevention in atrial fibrillation: initial Asia-Pacific experience. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2012; 79 (5): 794–800.
 - 74.Ledwoch J., Franke J., Akin I. et al. WATCHMAN versus ACP or Amulet devices for left atrial appendage occlusion: a sub-analysis of the multicentre LAARGE registry. *EuroIntervention*, 2020; 16 (11): e942–e949.
 - 75.Lip G. Y., Laroche C., Ioachim P. M. et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *Eur Heart J*, 2014; 35: 3365–3376.
 - 76.Lopez-Minguez J. R., Eldoayen-Gragera J., Gonzalez-Fernandez R. et al. Immediate and one-year results in 35 consecutive patients after closure of left atrial appendage with the Amplatzer cardiac plug. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2013; 66 (2): 90–97.
 - 77.Luchini C., Stubbs B., Solmi M., Veronese N. Assessing the quality of studies in meta-analyses: advantages and limitations of the Newcastle Ottawa Scale. *World J Meta-Anal*, 2017; 5: 80–84.
 - 78.Madden J. L. Resection of the left auricular appendix; a prophylaxis for recurrent arterial emboli. *J Am Med Assoc*, 1949; 140 (9): 769–772.
 - 79.Mahajan R., Brooks A. G., Sullivan T., et al. Importance of the underlying substrate in determining thrombus location in atrial fibrillation: implications for left atrial appendage closure. *Heart*. 2012;98(15):1120–1126.

80. Massoudy P., Beblo S., Raschke P., Zahler S., Becker B. F. Influence of intact left atrial appendage on hemodynamic parameters of isolated guinea pig heart. *European Journal of Medical Research*. 1998;3(10):470–474.
81. Meier B., Blaauw Y., Khattab A. A. et al.; Document Reviewers. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. *Europace*, 2014; 16 (10): 1397–1416.
82. Meier B., Palacios I., Windecker S. et al. Transcatheter left atrial appendage occlusion with Amplatzer devices to obviate anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2003; 60 (3): 417–422.
83. Messas N., Ibrahim R. The Amplatzer Amulet Device: Technical Considerations and Procedural Approach. *Interv Cardiol Clin*, 2018; 7 (2): 213–218.
84. Miller V. T., Rothrock J. F., Pearce L. A. et al. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to stroke mechanism. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. *Neurology*, 1993; 43 (1): 32–36.
85. Mitusch R., Siemens H. J., Garbe M. et al. Detection of a hypercoagulable state in nonvalvular atrial fibrillation and the effect of anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*, 1996; 75 (2): 219–223.
86. Morley J., Marinchak R., Rials S. J., Kowey P. Atrial fibrillation, anticoagulation, and stroke. *Am J Cardiol*, 1996; 77 (3): 38A–44A.
87. Naksuk N., Padmanabhan D., Yogeswaran V., Asirvatham S.J. Left Atrial Appendage. Embryology, Anatomy, Physiology, Arrhythmia and Therapeutic Intervention. *JACC Clin Electrophysiol*, 2016; 2 (4): 403–412.
88. Nielsen-Kudsk J. E., Johnsen S. P., Wester P. et al. Left atrial appendage occlusion versus standard medical care in patients with atrial fibrillation and intracerebral haemorrhage: a propensity score-matched follow-up study. *EuroIntervention*, 2017; 13 (3): 371–378.

89. Nietlispach F., Gloekler S., Krause R. et al. Amplatzer left atrial appendage occlusion: single center 10-year experience. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013; 82 (2): 283–289.
90. Nucifora G., Faletra F. F., Regoli F. et al. Evaluation of the left atrial appendage with real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography: implications for catheter-based left atrial appendage closure. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2011; 4 (5): 514–523.
91. Ohyama H., Hosomi N., Takahashi T. et al. Comparison of magnetic resonance imaging and transesophageal echocardiography in detection of thrombus in the left atrial appendage. *Stroke*, 2003; 34 (10): 2436–2439.
92. Ostermayer S. H., Reisman M., Kramer P. H. et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion (PLAATO System) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46 (1): 9–14.
93. Pamukcu B., Lip G. Y., Lane D. A. Simplifying stroke risk stratification in atrial fibrillation patients: implications of the CHA₂DS₂-VASc risk stratification scores. *Age Ageing*, 2010; 39 (5): 533–535.
94. Park J. W., Bethencourt A., Sievert H. et al. Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: initial European experience. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2011; 77 (5): 700–706.
95. Patel M. R., Mahaffey K. W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365: 883–891.
96. Pollick C., Taylor D. Assessment of left atrial appendage function by transesophageal echocardiography. Implications for the development of thrombus. *Circulation*, 1991; 84 (1): 223–231.
97. Price M. J., Holmes D. R. Mechanical closure devices for atrial fibrillation. *Trends Cardiovasc Med*, 2014; 24 (6): 225–231.
98. Reddy V.Y., Möbius-Winkler S., Miller M.A. Left atrial appendage closure with the watchman device in patients with a contraindication for oral

- anticoagulation: the ASAP Study (ASA plavix feasibility study with watchman left atrial appendage closure technology) *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2551–2556.
99. Reddy V. Y., Holmes D., Doshi S. K. et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation*, 2011; 123 (4): 417–424.
 100. Reddy V. Y., Gibson D. N., Kar S. et al. Post-Approval U.S. Experience With Left Atrial Appendage Closure for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2017; 69 (3): 253–261.
 101. Ruff C. T., Giugliano R. P., Braunwald E. et al. 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.
 102. Santangeli P., Di Biase L., Horton R., Burkhardt J. D., Natale A. CT imaging to assess the left atrial appendage anatomy: clinical implications. In: Saba L., editor. *Computed Tomography—Clinical Applications*. Vienna, Austria: InTech Open Access Publishing; 2012.
 103. Saw J., Tzikas A., Shakir S. et al. Incidence and Clinical Impact of Device-Associated Thrombus and Peri-Device Leak Following Left Atrial Appendage Closure With the Amplatzer Cardiac Plug. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017; 10 (4): 391–399.
 104. Sherif H. M. F. The developing pulmonary veins and left atrium: implications for ablation strategy for atrial fibrillation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2013;44(5):792–799.
 105. Sievert H., Lesh M. D., Trepels T. et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience. *Circulation*, 2002; 105 (16): 1887–1889.

106. Stewart S., Hart C. L., Hole D. J., McMurray J. J. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*, 2002; 113: 359–364.
107. Su P., McCarthy K. P., Ho S. Y. Occluding the left atrial appendage: anatomical considerations. *Heart*. 2008;94(9):1166–1170.
108. Tabata T., Oki T., Yamada H., et al. Role of left atrial appendage in left atrial reservoir function as evaluated by left atrial appendage clamping during cardiac surgery. *American Journal of Cardiology*. 1998;81(3):327–332.
109. Takada T., Yasaka M., Nagatsuka K., Minematsu K., Yamaguchi T. Blood flow in the left atrial appendage and embolic stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *European Neurology*. 2001;46(3):148–152.
110. Tichelbacker T., Scherner L., Puls M. et al. Midterm outcomes of LAA occlusion with the AMPLATZER Cardiac Plug and AMPLATZER Amulet devices in a high-risk cohort. *Sci Rep*, 2020; 10 (1): 16323.
111. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 1998; 128 (8): 639–647.
112. Tzikas A., Shakir S., Gafoor S. et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention*, 2016; 11 (10): 1170–1179.
113. Veinot J. P., Harrity P. J., Gentile F., et al. Anatomy of the normal left atrial appendage: a quantitative study of age-related changes in 500 autopsy hearts: implications for echocardiographic examination. *Circulation*. 1997;96(9):3112–3115.
114. Viles-Gonzalez J. F., Reddy V. Y., Petru J. et al. Incomplete occlusion of the left atrial appendage with the percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion device is not associated with increased risk of stroke. *J Interv Card Electrophysiol*, 2012; 33 (1): 69–75.

115. Watson T., Shantsila E., Lip G. Y. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *The Lancet*. 2009;373(9658):155–166.
116. Wolf P. A., Dawber T. R., Thomas H. E. Jr, Kannel W. B. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology*, 1978; 28 (10): 973–977.