

<https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-04>

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ УСПЕШНОЙ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ОККЛЮЗИИ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ВЫСОКИМ РИСКОМ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

К.В.Давтян¹, Г.Ю.Симонян¹, А.Г.Топчян¹, А.А.Калемберг¹, С.Н.Корецкий¹, Д.С.Лебедев²,
Е.В.Меркулов³, А.Б.Романов⁴, П.В.Мозговой⁵

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Петроверигский пер., д. 10; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15А; ⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н.Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Речкуновская ул., д. 15; ⁵Клиника № 1 Волгоградского государственного медицинского университета, Россия, Волгоград, ул. Никитина, д. 64.

Цель исследования. Оценить антитромботическую терапию после имплантации окклюдеров ушка левого предсердия (ОУЛП) Watchman Device (WD) и Amplatzer Cardiac Plug (ACP) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), которые не могут длительно принимать пероральные антикоагулянты (ПОАК).

Материал и методы исследования. В исследование включено 200 пациентов с неклапанной ФП и противопоказаниями к длительной антикоагулянтной терапии. После проведения предварительного обследования всем пациентам выполнена имплантация одного из окклюдирующих устройств - WD (Boston Scientific, Natwick, MA, USA) или ACP (St. Jude Medical, Plymouth, MA, USA). Пациенты были распределены на 2 группы: WD (n=108) и ACP (n=92). После успешной имплантации ОУЛП пациентам по показаниям назначалась антитромботическая терапия. 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. Через 45 и 180 дней после имплантации ОУЛП проводили чреспищеводную эхокардиографию (ЧП-ЭхоКГ). В качестве событий конечной точки эффективности рассматривали: инсульт/системные эмболии, тромбоз устройства, смерть, связанную с процедурой.

Результаты. За время наблюдения ишемический инсульт произошёл у 5 пациентов из группы WD (4,8%). Эти пациенты имели 4 и более баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, и им назначались различные комбинации антитромботической терапии, за исключением назначения варфарина, в то время как, у пациентов из группы WD с 4 и более балами по шкале CHA₂DS₂-VASc, принимавших варфарин, не было тромбоемболических событий. В группе ACP эпизодов нарушений мозгового кровообращения не отмечено (4,8% и 0%, p=0,062). При проведении контрольной ЧП-ЭхоКГ через 45 дней после имплантации ОУЛП был выявлен тромбоз устройства без системных тромбоемболических осложнений в группе WD у 3 (2,9%) пациентов, тогда как в группе ACP подобных случаев выявлено не было (2,9% и 0%, p=0,251). Суммарная частота событий конечной точки эффективности составила 4,6%: 8 событий (7,6%) в группе WD и 1 событие (1,1%) в группе ACP (1 пациент в группе ACP умер в течение первых 6 недель после успешной имплантации ОУЛП; патологоанатомического вскрытия не проводилось, поэтому точная причина смерти неизвестна) (p=0,038). Анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера подтвердил, что в группе WD риск неблагоприятных событий конечной точки эффективности был значимо выше, чем в группе ACP (p=0,027).

Заключение. После имплантации окклюдера ACP возможна отмена ПОАК и назначение любой из допустимых, применяемых в клинической практике, комбинации антитромботических препаратов, что особенно актуально у пациентов с противопоказаниями к ПОАК и очень высоким риском инсульта, нуждающихся в эффективной немедикаментозной профилактике инсульта. Пациентам в возрасте 70 лет и старше с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 и инсультом в анамнезе после имплантации окклюдеров Watchman Device рекомендован прием варфарина.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; окклюдер ушка левого предсердия; профилактика инсульта; антитромботическая терапия; Watchman device; Amplatzer Cardiac Plug

Конфликт интересов: Давтян К.В. является проктором компаний Abbott и Medtronic. Калемберг А.А. является консультантом Abbott. Лебедев Д.С. проводит лекции, спонсируемые компаниями Medtronic и Biosence Webster, все остальные авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов в отношении данной работы.

Финансирование: данная работа выполнена в рамках клинической апробации, финансируемой Министерством Здравоохранения России

Рукопись получена: 09.06.2021 **Исправленная версия получена:** 22.11.2021 **Принята к публикации:** 22.11.2021

Ответственный за переписку: Георгий Юрьевич Симонян, E-mail: mtsystem@rambler.ru

К.В.Давтян - ORCID ID 0000-0003-3788-3997, Г.Ю.Симонян - ORCID ID 0000-0002-1118-5376, А.Г.Топчян - ORCID ID 0000-0002-1118-5376, А.А.Калемберг - ORCID ID 0000-0002-1118-5376, С.Н.Корецкий - ORCID ID

0000-0002-1118-5376, Д.С.Лебедев - ORCID ID 0000-0002-1118-5376, Е.В.Меркулов - ORCID ID 0000-0002-1118-5376, А.Б.Романов - ORCID ID 0000-0002-1118-5376, П.В.Мозговой - ORCID ID 0000-0001-9763-586X

Для цитирования: Давтян КВ, Симонян ГЮ, Топчян АГ, Калемберг АА, Корецкий СН, Лебедев ДС, Меркулов ЕВ, Романов АБ, Мозговой ПВ. Антитромботическая терапия после успешной эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и высоким риском кардиоэмболического инсульта. *Вестник аритмологии*. 2022;29(1): 24-31. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-04>.

ANTITHROMBOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION AND HIGH RISK OF STROKE AFTER SUCCESSFUL ENDOVASCULAR LEFT ATRIAL APPENDAGE OCCLUSION

K.V.Davtyan¹, G.Yu.Simonyan¹, A.H.Topchyan¹, A.A.Kalemberg¹, S.N.Koreckiy¹, D.S.Lebedev², E.V.Merkulov³, A.B.Romanov⁴, P.V.Mozgovoy⁵

¹National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Russia, Moscow, 10 Petroverigsky lane; ²Almazov National Medical Research Centre, Russia, Saint-Petersburg, 2 Akkuratova str; ³National Medical Research Centre of Cardiology, Russia, Moscow, 15A 3-rd Cherepkovskaya str; ⁴Meshalkin National Medical Research Centre, Russia, Novosibirsk, 15 Rechkunovskaya str; ⁵First Volgograd Medical University Clinic, Russia, Volgograd, 64 Nikitina str.

Aim. To assess the antithrombotic therapy after left atrial appendage occlusion (LAAO) with the Watchman device (WD) and Amplatzer Cardiac Plug (ACP) for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation (AF) with contraindications for long anticoagulation therapy.

Methods. 200 consecutive patients with nonvalvular AF and contraindications to oral anticoagulation therapy with contraindications for long anticoagulation who undergone LAAO implantation using WD (n=108; WD group) and ACP (n=92; ACP group) were enrolled into this study. Antithrombotic therapies were prescribed after successful LAAO implantation according to indications. Patients were followed at 45 days, 3, 6 and 12 months after enrollment. At each follow-up visit the data regarding clinical events and healthcare utilization were collected. Transesophageal echo (TEE) was performed at 45 days and 6 months after successful LAAO implantation. The efficacy end point was the composite of transit ischemic attack (TIA)/stroke, device thrombosis and procedure-related death.

Results. During the follow-up TIA/stroke has occurred in 4.8% of patients in the WD group with no such events in ACP group (4.8% vs 0%, p=0.062). These patients had 4 or more points on the CHA₂DS₂-VASc, and they were prescribed various combinations of antithrombotic therapy, except warfarin, while patients from the WD group with 4 or more points on the CHA₂DS₂-VASc score taking warfarin had no thromboembolic events. Device thrombosis during TEE at 45 days after successful LAAO implantation was confirmed in 3 patients (2.9%) with WD with no such events in ACP group (2.9% vs 0%, p=0.251). The efficacy end point events in all groups were 4.6%: 8 events in WD group (7.6%) and 1 case in ACP group (1.1%). One patient in the ACP group died in 6 weeks after LAAO implantation. No autopsy was performed; therefore, the exact cause of death was not determined (p=0.038). Survival rate showed significantly higher rate events in WD group versus ACP group (p=0.027).

Conclusion. Any combinations of antithrombotic therapy could be prescribed to patients with contraindications for anticoagulant therapy and high risk of stroke who undergone successful (LAAO) implantation with Amplatzer Cardiac Plug. It's possible to cancel oral anticoagulants in this patient. Patients aged 70 and older with a CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 and a history of stroke are recommended to take warfarin after successful Watchman Device implantation.

Key words: atrial fibrillation; left atrial appendage occlusion; stroke prevention; antotrombotic therapy; Watchman device; Amplatzer Cardiac Plug

Conflict of Interests: Karapet Davtyan serves as a proctor for Medtronic and Abbott. Andrey Kalemberg is a consultant for Abbott. Dmitriy Lebedev has received a speaker honorarium from Medtronic and Biosense Webster. Other authors have nothing to declare.

Funding: this work was supported by the Ministry of Healthcare of Russian Federation

Received: 09.06.2021 **Revision Received:** 22.11.2021 **Accepted:** 22.11.2021

Corresponding author: George Simonyan, E-mail: mtsystem@rambler.ru

K.V.Davtyan - ORCID ID 0000-0003-3788-3997, G.Yu.Simonyan - ORCID ID 0000-0002-1118-5376, A.H.Topchan - ORCID ID 0000-0002-1118-5376, A.A.Kalemberg - ORCID ID 0000-0002-1118-5376, S.N.Koreckiy - ORCID ID 0000-0002-1118-5376, D.S.Lebedev - ORCID ID 0000-0002-1118-5376, E.V.Merkulov - ORCID ID 0000-0002-1118-5376, A.B.Romanov - ORCID ID 0000-0002-1118-5376, P.V.Mozgovoy - ORCID ID 0000-0001-9763-586X

For citation: Davtyan KV, Simonyan GYu, Topchan AH, Kalemberg AA, Koreckiy SN, Lebedev DS, Merkulov EV, Romanov AB, Mozgovoy PV. Antithrombotic therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation and high risk of stroke after successful endovascular left atrial appendage occlusion. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(1): 24-31. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-1-04>.

Фибрилляция предсердий (ФП) - распространённое нарушение сердечного ритма, которое связано со значительным повышением риска инсульта и/или системных эмболий (СЭ) и смерти. По современным данным [1-3], 20-30% всех ишемических инсультов происходит вследствие ФП, а в структуре всех инсультов у больных ФП доля кардиоэмболического инсульта составляет 65%. Источником тромбоэмболий при ФП чаще всего (в 90% случаев при неклапанной ФП, в 57% - при клапанной ФП) является ушко левого предсердия (УЛП) [4].

Основным способом профилактики тромбоэмболических осложнений у больных ФП является длительная (фактически пожизненная) антикоагулянтная терапия. Многочисленные исследования показали, что лечение антикоагулянтами значительно снижает риск инсульта / СЭ, но при этом нередко сопровождается побочными эффектами, среди которых самыми опасными являются геморрагические осложнения (особенно внутричерепные и желудочно-кишечные кровотечения), которые в ряде случаев могут оказаться фатальными [5]. В таких случаях становятся актуальными 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 длительная антикоагулянтная терапия.

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

Учитывая, что окклюдеры УЛП (ОУЛП) предназначены для пациентов с противопоказаниями для назначения антикоагулянтов, в реальной клинической практике пациентам после имплантации ОУЛП зачастую не назначают эти препараты, сокращают срок двойной антиагрегантной терапии, используют пероральные антикоагулянты (ПОАК), ограничиваются монотерапией антиагрегантами или вовсе не назначают антитромботическую терапию [6]. Вместе с тем, после имплантации устройства Watchman Device (WD) рекомендуется использовать протокол антитромботической поддержки, применявшийся в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) PROTECTAF [7] и PREVAIL [8]. Целесообразно назначать варфарин с целевыми значениями МНО 2,0-3,0 в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК). После имплантации устройства Amplatzer Cardiac Plug (ACP) принято назначать комбинацию АСК и клопидогрела [9]. 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.

В нашей стране в 2015-2017 гг. впервые был создан регистр с участием 5 ме-

дицинских центров из разных регионов, в рамках которого сравнили ближайшие и отдалённые исходы имплантации окклюдеров WD и АСР у пациентов с неклапанной ФП, которые не могут длительно принимать пероральные антикоагулянты. Данные два вида устройств наиболее широко применяются в мировой практике и зарегистрированы для применения на территории Российской Федерации. Было проведено сравнение по безопасности процедуры имплантации и эффективности профилактики кардиоэмболических осложнений в послеоперационном периоде. Эти данные представлены в иностранном журнале [10].

Целью работы является определение особенностей антитромботической терапии после имплантации окклюдеров ушка левого предсердия, применявшейся в данном исследовании.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 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. Е. Н. Мешалкина» МЗ РФ (г. Новосибирск); Многопрофильная клиника №1 Волгоградского государственного медицинского университета (г. Волгоград). 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, письменное информированное согласие на участие в исследовании.

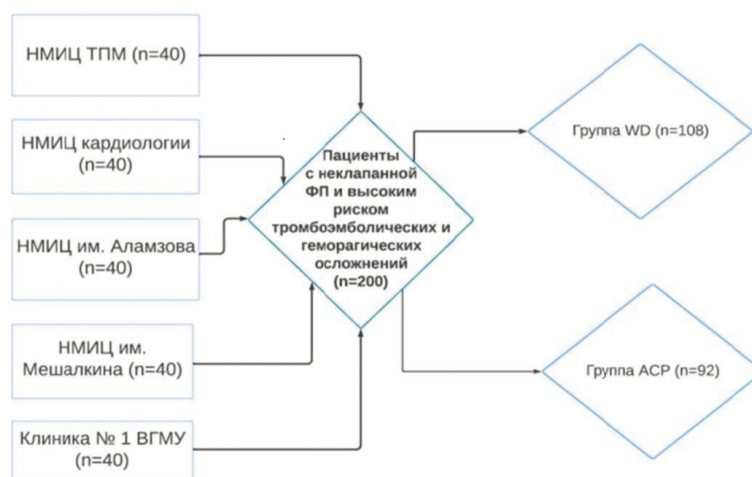


Рис. 1. Дизайн исследования.

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.

После проведения предварительного обследования всем пациентам выполнена имплантация одного из окклюзирующих устройств - WD (Boston Scientific, Natwick, MA, USA) или ACP (St. Jude Medical, Plymouth, MA, USA). Соответственно, пациенты были распределены на 2 группы: WD (n=108) и ACP (n=92) (рис. 1). Исследование было нерандомизированным, поэтому выбор окклюзирующего устройства оставался на усмотрение врача в зависимости от анатомии ушка и навыков конкретной оперирующей бригады. После успешной имплантации ОУЛП пациентам назначали антитромботическую терапию, которая не была строго регламентирована протоколом исследования и оставалась на усмотрение лечащего врача.

Длительность проспективного наблюдения составила 12 месяцев. За период наблюдения были

предусмотрены контрольные визиты через 45, 90 и 180 дней после вмешательства, а также телефонный контакт с пациентом либо его родственниками через 12 месяцев. Через 45 и 180 дней после имплантации ОУЛП проводили чреспищеводное эхокардиографическое исследование (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 качестве событий конечной точки эффективности профилактики инсульта / СЭ рассматривали: 1) инсульт/СЭ; 2) тромбоз устройства; 3) смерть, связанную с процедурой. При возникновении инсульта диагноз подтверждали при помощи компьютерной томографии или магнитно-резонансная томографии головного мозга. Тромбоз устройства верифицировали при помощи ЧП-ЭхоКГ, которую проводили во время контрольных визитов через 45 и 180 дней.

Методы статистического анализа

Статистическая обработка данных выполнена при помощи статистической программы SPSS 23.0 for

Таблица 1.

Характеристика пациентов с неклапанной ФП (n=200)

Показатель	Все пациенты (n=200)	Группа WD (n=108)	Группа ACP (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
Пароксизмальная ФП, n (%)	58 (29)	30 (27,8)	28 (30,4)	0,539
Персистирующая ФП, n (%)	49 (24,5)	24 (22,2)	25 (27,2)	
Постоянная ФП, n (%)	93 (46,5)	54 (50)	39 (42,4)	
CHA ₂ DS ₂ -VASc*, Me (25%; 75%) M±SD	4 (3; 5) 4,01±1,58	4 (3; 5) 3,99±1,64	4 (3; 5) 4,03±1,51	0,670
HAS-BLED*, Me (25%; 75%) M±SD	3 (2; 3) 2,87±1,02	3 (2; 4) 2,98±0,93	3 (2; 3) 2,74±1,12	0,076
HAS-BLED >3 баллов, n (%)	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
Артериальная гипертензия 1 ст., n (%)	24 (14,5)	8 (8,2)	16 (23,5)	0,011
Артериальная гипертензия 2 ст., n (%)	44 (26,5)	31 (31,6)	13 (19,1)	
Артериальная гипертензия 3 ст., n (%)	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
Ишемический инсульт	51 (76,1)	21 (65,6)	30 (85,7)	0,054
Геморрагический инсульт	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 ОНМК	4 (6)	1 (3,1)	3 (8,6)	0,615
XCH, n (%)	150 (75)	73 (67,6)	77 (83,7)	0,009
1 ФК XCH, n (%)	9 (6,1)	7 (9,9)	2 (2,6)	0,125
2 ФК XCH, n (%)	100 (68)	44 (62)	56 (73,7)	
3 ФК XCH, n (%)	38 (25,9)	20 (28,2)	18 (23,7)	
Эрозивный гастрит, n (%)	30 (15)	4 (3,7)	26 (28,3)	<0,001

Примечание: ФП - фибрилляция предсердий; ТИА - транзиторная ишемическая атака; ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения; XCH - хроническая сердечная недостаточность; ФК - функциональный класс; здесь и далее * - баллы по шкале.

Windows (SPSS Inc., США). Вид распределения количественных признаков проанализировали при помощи одновыборочного теста Колмогорова-Смирнова. При параметрическом распределении признака вычисляли среднее (М) 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%). При сравнении двух групп использовали критерий Манна-Уитни для количественных переменных, двусторонний точный тест Фишера или хи-квадрат Пирсона - для качественных и порядковых. Динамику качественных показателей оценивали при помощи критерия хи-квадрат МакНемара. Взаимосвязи между переменными анализировали, используя корреляционный анализ по Спирмену. Анализ выживаемости проводили по методу Каплана-Мейера; для сравнения кривых выживаемости применяли логранговый критерий. Различия считали статистически значимыми при двустороннем значении $p < 0,05$.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

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. Сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc варьировала от 2 до 8 (Me 4). Сумма баллов по шкале HAS-BLED варьировала от 0 до 6 (Me 3). В табл. 1 показаны основные характеристики пациентов, включённых в исследование. Как следует из представленных данных, 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 том числе четверо пациентов перенесли по 2 эпизода. Обращает на себя внимание высокая частота артериальной гипертензии (83%), хронической сердечной недостаточности (75%) и сахарного диабета 2 типа (30%). Несмотря на то, что между группами WD и АСР имелись статистически значимые различия по частоте артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности, риск инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc, в которую включены оба заболевания, оказался практически одинаковым в обеих группах и составил в среднем 4 балла. Медиана уровня риска кровотечений по шкале HAS-BLED со-

ставила 3 балла в обеих группах, поэтому можно сделать вывод о том, что пациенты обеих групп были полностью сопоставимы по всем основным характеристикам.

Перед имплантацией окклюдера всем пациентам выполнили ЧП-ЭхоКГ для верификации отсутствия тромбоза в левом предсердии и его ушке. После успешной имплантации окклюдера 197 пациентам назначили антитромботическую терапию (трём пациентам не удалось имплантировать окклюдер Watchman Device, поэтому в дальнейших расчетах они не участвовали) (табл. 2). Были назначены следующие комбинации антитромботической терапии: АСК + клопидогрел, АСК + клопидогрел + варфарин, варфарин, ПОАК, аспирин + ПОАК. Также были пациенты, которым не было назначено антитромботической терапии.

Из табл. 2 ясно, что после успешной имплантации окклюдера антитромботическая терапия была назначена 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 в рамках многочисленных регистров. Аналогично в группе WD существенно чаще использовали монотерапию варфарином, что, вероятно, обусловлено тем, что при имплантации WD до его эндотелизации рекомендовано назначение варфарина в сочетании с антиагрегантной терапией в рамках единственного РКИ данного устройства, но для снижения риска кровотечений врачами, скорее всего, был сделан выбор в пользу монотерапии варфарином. Важно под-

Таблица 2.

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+Кл, n (%)	95 (48,2)	43 (41)	52 (56,5)	0,029
АСК+Кл+варфарин, n (%)	7 (3,6)	5 (4,8)	2 (2,2)	0,452
Варфарин, n (%)	22 (11,2)	18 (17,1)	4 (4,3)	0,004
ПОАК, n (%)	34 (17,3)	21 (20)	13 (14,1)	0,277
ПОАК+АСК, n (%)	21 (10,7)	11 (12)	10 (9,5)	0,581
Без АТТ, n (%)	18 (9,1)	7 (6,7)	11 (11,9)	0,430

Примечание: здесь и далее АСК - ацетилсалициловая кислота; Кл - клопидогрел; ПОАК - прямые оральные антикоагулянты; АТТ - антитромботическая терапия

Таблица 3.

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, n (%)	0	0	0	-
46-90 дней, n (%)	2 (1)	2 (1,9)	0	0,500
91-180 дней, n (%)	1 (0,5)	1 (1)	0	1,0
181-365 дней, n (%)	2 (1,1)	2 (2,1)	0	0,498
Всего, n (%)	5 (2,5)	5 (4,8)	0	0,062

черкнуть, что назначение антитромботической терапии не было регламентировано протоколом исследования и оставалось на усмотрение лечащего врача.

Однолетнее 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 WD. 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 время наблюдения ишемический инсульт произошёл у 5 пациентов из группы WD (табл. 3); случаев СЭ не было. В группе АСР эпизодов нарушений мозгового кровообращения не отмечено. Из табл. 3 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 были включены пациенты с неклапанной ФП и высоким риском инсульта: среднее значение суммы баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc составило $4,01 \pm 1,58$. 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%, то есть имплантация любого окклюдера соотносилась со снижением риска ишемического инсульта. 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 табл. 4. Как видно из табл. 4, 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, что инсульты произошли у пациентов, принимавших различные комбинации антитромботической терапии, и ни у одного из пациента из группы приема варфарина.

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. Этим пациентам были назначены подкожные инъекции эноксапарина натрия в лечебной дозе в течение 21 дней. При контрольной ЧП-ЭхоКГ через 3 недели тромбы на поверхности устройства обнаружены не были. Геморрагических осложнений в период лечения эноксапарином не отмечено. Статистически значимых различий по частоте тромбоза устройства между группами WD и АСР выявлено не было. При проведении контрольной ЧП-ЭхоКГ через 180 дней после имплантации ОУЛП ни у кого из пациентов не обнаружено признаков тромбоза устройства.

Суммарная частота событий конечной точки эффективности составила 4,6%: 8 событий (7,6%) в группе WD и 1 событие (1,1%) в группе АСР (1 пациент в группе АСР умер в течение первых трех месяцев после успешной имплантации окклюдера УЛП; патологоанатомического вскрытия не проводилось, поэтому точная причина смерти неизвестна) ($p=0,038$). Анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера подтвердил, что в группе WD риск неблагоприятных событий конечной точки эффективности был значимо выше, чем в группе АСР (хи-квадрат=4,87; $p=0,027$) (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

После имплантации устройства Watchman рекомендуется использовать протокол антитромботической поддержки, применявшийся в РКИ PROTECT-

Таблица 4.

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
CHA ₂ DS ₂ -VASc*	7	6	4	5	4
HAS-BLED*	5	2	5	3	3
Инсульт в анамнезе	да	да	да	да	нет
АТТ**	нет	АСК + Кл	ПОАК + АСК	АСК + Кл	ПОАК
Дилатация ЛП	да	да	да	да	да
ФВ ЛЖ <40%	да	нет	нет	нет	нет
СДЛА >30 мм рт.ст.	да	нет	нет	да	да
Феномен СЭК	да	да	да	да	да
Степень СЭК	2	2	2	2	4

Примечание: ФП - фибрилляция предсердий; ** - после имплантации окклюдера ушка левого предсердия; ЛП - левое предсердие; ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка; СДЛА - систолическое давление над легочной артерией; СЭК - спонтанное эхо-контрастирование.

AF и PREVAIL. 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 [7, 8]. Данная схема терапии показала большую эффективность, чем данные, полученные в рамках регистра. Поэтому мы рекомендуем придерживаться данного послеоперационного протокола анти-тромбоцитарного ведения пациентов.

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 [9]. Таким образом, принципиальным отличием рекомендуемой анти-тромботической стратегии в случае имплантации окклюдера АСР является отсутствие необходимости назначения варфарина. При этом нужно отметить, что в рамках данного исследования различные схемы анти-тромбоцитарного ведения не приводили к возникновению тромботических осложнений.

В РКИ PROTECT-AF [7] снижение риска инсульта при имплантации устройства Watchman составило 46% у 707 пациентов с длительностью наблюдения 18 месяцев; в регистре CAP [11] - 78% у 566 пациентов со средним периодом наблюдения 50 месяцев; в регистре CAP2 [11] - 69% у 578 пациентов со средним периодом наблюдения 50 месяцев.

В регистрах по изучению устройств АСР/Amulet было отмечено снижение риска инсульта в пределах 60-65%: на 59% у 1001 пациента со средней длительностью наблюдения 1,3 года [9]. В данных 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 с прогнозированной частотой, рассчитанной на основании шкалы CHA₂DS₂-VASc.

В нашем исследовании сразу после имплантации устройства АСР у 63 пациентов (68,5%) были отменены антикоагулянтные препараты, при этом в 11 случаях (11,9%) не было назначено никаких анти-тромботических препаратов. Если говорить о группе пациентов WD, то лишь в 50 случаях (49,0%) не было назначено антикоагулянтной терапии после успешной имплантации

ОУЛП. При этом в группе АСР не было отмечено тромбоэмболических событий либо тромбозов устройств.

В нашей работе снижение риска инсульта у всех пациентов с ФП составило 48% (0% - в группе WD, 100% - в группе АСР). За время наблюдения в группе WD отмечено 5 случаев ишемического инсульта, тогда как в группе АСР 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.

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; $p<0,001$) [12].

В нашем исследовании частота тромбоза устройства Watchman была схожа с данными мета-анализа (2,9% против 3,1%), тогда как частота тромбоза устройства АСР 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 лизи-

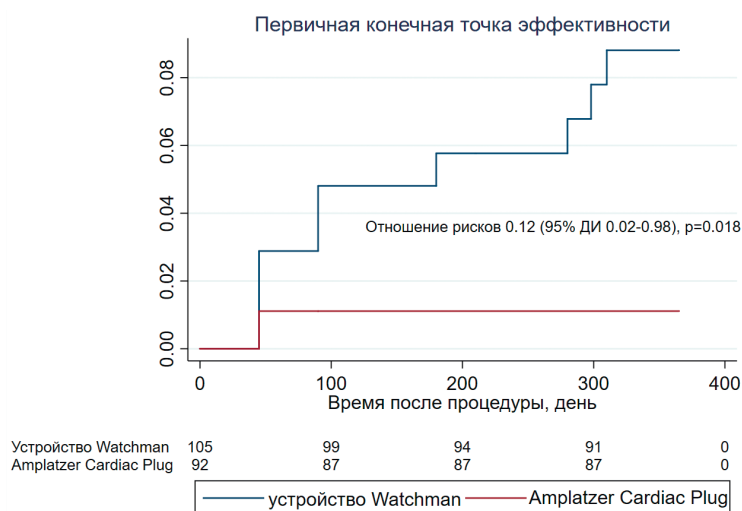


Рис. 2. Риск неблагоприятных событий первичной конечной точки эффективности в зависимости от вида окклюдирующего устройства ($n=197$).

рованы, а через 180 дней после имплантации ОУЛП тромбов на поверхности устройства не было выявлено ни у одного пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

После имплантации окклюдера Amplatzer Cardiac Plug возможна отмена оральных антикоагулянтов и назначение любой из допустимых, применяемых в клинической практике, комбинации антитромботических препаратов, что особенно актуально у пациентов с про-

тивопоказаниями к антикоагулянтной терапии и очень высоким риском инсульта, нуждающихся в эффективной немедикаментозной профилактике инсульта.

Пациентам в возрасте 70 лет и старше с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 и инсультом в анамнезе после имплантации окклюдеров Watchman Device рекомендован прием варфарина. При отсутствии возможности приема варфарина данным пациентам не рекомендуется имплантировать устройство Watchman Device.

ЛИТЕРАТУРА

1. Henriksson KM, 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. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2011.00706.x>.
2. 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. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001884>.
3. 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. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.003433>.
4. Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, 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. https://doi.org/10.1212/wnl.43.1_part_1.32.
5. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063479>.
6. Анти тромботическая терапия в кардиологии. Под ред. Е.П.Панченко. - М.: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ», 2019. - 256 с.: ил. [Antithrombotic therapy in cardiology. Ed. E.P.Panchenko.-M.: LLC "REMEDIUM GROUP", 2019.- p.256.: il. (In Russ)].
7. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61343-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61343-X).
8. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.029>.
9. 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. https://doi.org/10.4244/EIJY15M01_06.
10. Davtyan K, Simonyan G, Topchyan A, et al. Comparative Safety of left atrial appendage occlusion with the Watchman device and Amplatzer Cardiac Plug: Results of the Russian national registry. *Biomedical research international*. 2020. Vol. 2020. Article ID 2352648. <https://doi.org/10.1155/2020/2352648>.
11. Holmes DR Jr, Reddy VY, Gordon NT, et al. Long-Term Safety and Efficacy in Continued Access Left Atrial Appendage Closure Registries. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(23): 2878-2889. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.064>.
12. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.09.007>.