

<https://doi.org/10.35336/VA-2021-3-45-54>

# ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ОККЛЮДЕРОВ ДЛЯ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ ИЗОЛЯЦИИ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Д.В.Певзнер<sup>1</sup>, Е.В.Меркулов<sup>1</sup>, Г.К.Арутюнян<sup>1</sup>, А.Л.Комаров<sup>1</sup>, О.О.Шахматова<sup>1</sup>, А.М.Ушанова<sup>1</sup>,  
И.А.Меркулова<sup>1</sup>, К.В.Давтян<sup>2</sup>, И.Е.Чазова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., 15А;

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Россия, Москва, Петроверигский пер., 10.

**Целью** нашего исследования является оценка эффективности и безопасности имплантации разных типов окклюдеров, а также выделение факторов, определяющих выбор типа устройства у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП).

**Материал и методы.** В одноцентровое проспективное наблюдательное исследование включались пациенты старше 40 лет с ФП и высоким риском тромбоэмболических осложнений (ТЭО), которым выполнялась эндоваскулярная гемодинамическая изоляция ушка левого предсердия (УЛП) устройствами Watchman или Amplatzer Cardiac Plug/Amulet. Окклюдеры имплантировались пациентам с противопоказаниями к приему антикоагулянтов (АКТ), либо в случае отказа от подобной терапии. Оценивались технические аспекты имплантации устройств, непосредственные и отдаленные результаты вмешательства в течение 3 лет наблюдения.

**Результаты.** Всего было включено 90 пациентов (62 в группу Watchman и 28 в группу Amplatzer). Средний возраст пациентов составил 68 (от 58 до 77) лет, 54,1% мужчины, медиана по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc - 4. Технический успех вмешательства был достигнут в 89 случаях. У 1 пациента (1/90, 1,1%) не был достигнут в связи с миграцией устройства (Amplatzer Amulet). Частота ранних (<24 часов) осложнений имплантации составила в группе устройства Watchman 0%, в группе Amplatzer 3,6% (1/28) (p=0,135) (миграция устройства). Частота всех госпитальных осложнений (кровотечение в месте пункции, гематома места доступа, формирование артериовенозного соустья, контраст-индуцированная нефропатия, отек легких) составила 11,3% и 14,3%, соответственно (p=0,734). Статистически значимых различий по частоте тромбоза устройства через 90 дней между группами не выявлено (3,3% в группе Watchman и 8,3% в группе Amplatzer (p=0,316)). Среднее время наблюдения составило 3 года. За этот период времени частота суммарной точки клинической эффективности (общая смертность/ишемический инсульт/системные ТЭО, все кровотечения, все ранние осложнения вмешательства) статистически значимо не различалась в группах Watchman и Amplatzer (p=0,58). Частота кровотечений составила 17,7% и 14,3%, соответственно (p=0,769). Статистически значимых факторов, влияющих на выбор устройства выявлено не было, однако между группами наблюдалась тенденция в пользу выбора устройства Watchman в случае анатомических форм ушка брокколи и кактус. Устройство Amplatzer отдавалось предпочтение у пациентов с противопоказаниями к приему АКТ.

**Заключение.** Имплантация окклюдеров Watchman и Amplatzer Amulet в равной степени эффективна и безопасна в качестве профилактики ТЭО пациентов с ФП, не получающих АКТ по тем или иным причинам. На выбор того или иного устройства может влиять анатомия УЛП и показания к имплантации окклюдера.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий; окклюдеры ушка левого предсердия; Watchman; Amplatzer Amulet; тромбоэмболические осложнения; кровотечение; антикоагулянтная терапия; профилактика

**Конфликт интересов:** не заявляется

**Рукопись получена:** 23.07.2021 **Исправленная версия получена:** 23.09.2021 **Принята к публикации:** 24.09.2021

**Ответственный за переписку:** Ушанова Алина, E-mail: ushanova.alinka@mail.ru

Д.В.Певзнер - ORCID ID 0000-0002-5290-0065, Е.В.Меркулов - ORCID ID 0000-0001-8193-8575, Г.К.Арутюнян - ORCID ID 0000-0001-8600-3189, А.Л.Комаров - ORCID ID 0000-0001-9141-103X, О.О.Шахматова - ORCID ID 0000-0002-4616-1892, А.М.Ушанова - ORCID ID 0000-0003-4327-5525, И.А.Меркулова - ORCID ID 0000-0001-7461-3422, К.В.Давтян - ORCID ID 0000-0003-1583-2590, И.Е.Чазова - ORCID ID 0000-0002-9822-4357

**Для цитирования:** Певзнер ДВ, Меркулов ЕВ, Арутюнян ГК, Комаров АЛ, Шахматова ОО, Ушанова АМ, Меркулова ИА, Давтян КВ, Чазова ИЕ. Использование различных типов окклюдеров для эндоваскулярной гемодинамической изоляции ушка левого предсердия у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2021;28(3): 45-54. <https://doi.org/10.35336/VA-2021-3-45-54>.

# EXPERIENCE WITH VARIOUS OCCLUDER TYPES FOR ENDOVASCULAR HEMODYNAMIC ISOLATION OF THE LEFT ATRIUM APPENDAGE IN PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION

D.V.Pevzner<sup>1</sup>, E.V.Merkulov<sup>1</sup>, G.K.Arutyunyan<sup>1</sup>, A.L.Komarov<sup>1</sup>, O.O.Shakhmatova<sup>1</sup>, A.M.Ushanova<sup>1</sup>, I.A.Merkulova<sup>1</sup>, K.V.Davtyan<sup>2</sup>, I.E.Chazova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Russia, Moscow, 15A 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya str; <sup>2</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Russia, Moscow, 10 Petroverigskiy lane.

**The aim** of our study was to evaluate implantation efficacy and safety across various occluder types and to identify factors determining device selection.

**Methods.** This single-site prospective observational study included patients above the age of 40 years with non-valvular atrial fibrillation (AF) and high thromboembolic risk, undergoing endovascular isolation of the left atrium appendage (LAA) with Watchman or Amplatzer Cardiac Plug/Amulet devices. Occluders were implanted to patients without either had contraindications to anticoagulant therapy (ACT) or refused ACT. We evaluated technical aspects of device implantation, short- and long-term outcomes of the intervention over 3 years of follow-up.

**Results.** 90 patients were enrolled in the study (62 into the Watchman arm and 28 into the Amplatzer arm). Interventions were technically successful in 89 cases. In 1 patient (1/90, 1.1%) technical success was not achieved due to device migration (Amplatzer Amulet). The incidence of early (occurring within <24 hours) implantation complications was 0% in the Watchman arm, and 3.6% in the Amplatzer arm (1/28) ( $p=0.135$ ) (device migration). The cumulative incidence of all in-hospital complications was 11.3% and 14.3%, respectively ( $p=0.734$ ). No significant differences between arms were found in the incidence of device thrombosis within 90 days post-implantation (3.3% in the Watchman's arm and 8.3% in the Amplatzer arm,  $p=0.316$ ). During the observation period, there were no significant differences in comparison groups in the incidence of net clinical efficacy endpoint events ( $p=0.58$ ). The bleeding rate was 17.7% and 14.3%, respectively,  $p=0.769$ . No factors influencing the choice of the device could be identified reliably; however, there was a trend towards Watchman preference for appendage anatomic variants such as broccoli and cactus. Amplatzer was preferred in patients with contraindications to ACT.

**Conclusion.** Implantation of Watchman and Amplatzer Amulet occluders is equally effective and safe in preventing thromboembolism in patients with AF not receiving ACT for various reasons. The individual choice of a device may be influenced by appendage anatomy and indications to occluder implantation.

**Key words:** atrial fibrillation; left atrium appendage occluders; Watchman; Amplatzer Amulet; thromboembolic events; bleeding; anticoagulant therapy; prophylaxis

**Conflict of Interests:** nothing to declare

**Received:** 23.07.2021 **Revision Received:** 23.09.2021 **Accepted:** 24.09.2021

**Corresponding author:** Alina Ushanova, E-mail: ushanova.alinka@mail.ru

D.V.Pevzner - ORCID ID 0000-0002-5290-0065, E.V.Merkulov - ORCID ID 0000-0001-8193-8575, G.K.Arutyunyan - ORCID ID 0000-0001-8600-3189, A.L.Komarov - ORCID ID 0000-0001-9141-103X, O.O.Shakhmatova - ORCID ID 0000-0002-4616-1892, A.M.Ushanova - ORCID ID 0000-0003-4327-5525, I.A.Merkulova - ORCID ID 0000-0001-7461-3422, K.V.Davtyan - ORCID ID 0000-0003-1583-2590, I.E.Chazova - ORCID ID 0000-0002-9822-4357

**For citation:** Pevzner DV, Merkulov EV, Arutyunyan GK, Komarov AL, Shakhmatova OO, Ushanova AM, Merkulova IA, Davtyan KV, Chazova IE. Experience with various occluder types for endovascular hemodynamic isolation of the left atrium appendage in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2021;28(3): 45-54. <https://doi.org/10.35336/VA-2021-3-45-54>.

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым распространенным нарушением ритма сердца. С возрастом количество больных возрастает: так, каждый третий житель Европы в возрасте более 55 лет имеет риск развития ФП до 37% [1, 2]. ФП остается одной из главных причин развития ишемических инсультов (ИИ) и системных тромбоэмболий. Ассоциированные с ФП кардиоэмболические инсульты, как правило, приводят к худшим исходам ввиду окклюзии крупных ветвей артерий, кровоснабжающих головной мозг. В 90% случаев местом тромбообразования при ФП является ушко левого предсердия (УЛП) [3]. Стандартом профилактики ИИ является терапия прямыми пероральными антикоагулянтами либо антагонистами витамина К, в результате приема которых снижается частота возникновения тромбоэмболических осложнений (ТЭО) ФП и смертность пациентов [4]. По данным рандомизиро-

ванных исследований, прямые пероральные антикоагулянты сопоставимы с варфарином по эффективности



**Рис. 1. Структура противопоказаний к приему антикоагулянтной терапии; здесь и далее ЖКТ - желудочно-кишечный тракт, ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения, СКФ - скорость клубочковой фильтрации.**

и обладают лучшим профилем безопасности [5]. Тем не менее, существует группа пациентов с относительными и абсолютными противопоказаниями к приему антикоагулянтной терапии (АКТ) [6]. К ним относятся, прежде всего, пациенты с высоким риском кровотечений, а также некомплаентные пациенты. Именно для таких пациентов разработан метод механической профилактики эмболических осложнений - имплантация устройств, окклюдизирующих УЛП.

В клинических рекомендациях эндоваскулярная гемодинамическая изоляция УЛП впервые отражена в 2014 году и рассматривалась для пациентов с первичной ангиопластикой коронарных артерий, высоким риском инсульта и противопоказанием к одновременному приему антиагрегантной и АКТ [7]. В 2016 году рекомендация распространилась на пациентов с ФП и противопоказаниями к приему продленной АКТ [8]. Последние рекомендации Европейского общества кардиологов и рекомендации Российского кардиоло-

гического общества (РКО) [9, 10] подтверждают это решение. Также согласно консенсусному документу европейского общества 2020 года, имплантация окклюдера в УЛП возможна у пациентов, которые отказываются от приема АКТ. Следует отметить, что класс рекомендации и уровень доказательности, по-прежнему, остаются низкими (IIb/B), позволяя проводить имплантацию окклюдера только в случае противопоказаний к приему АКТ.

Существует несколько видов зарегистрированных устройств для окклюзии УЛП, но в настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрированы и используются только два из них - Watchman (Boston Scientific, Natick, MA, USA) и Amplatzer Cardiac Plug (ACP) в модификации Amulet (St Jude Medical, Plymouth, MA, USA).

На основании данных двух многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) PROTECT AF (Watchman TM Left Atrial Appendage

Таблица 1.

**Клиническая характеристика пациентов, которым выполнялась имплантация окклюдеров УЛП**

Характеристика	Watchman (n=62)	Amplatzer (n=28)	p
Возраст, лет	67,0 (Q1-Q3: 58-74)	68,5 (Q1-Q3: 61-77)	0,149
Мужской пол, % (n)	58,1% (36/61)	46,4% (13/28)	0,305
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,7 (Q1-Q3: 26,1-33,2)	29,4 (Q1-Q3: 27,0-32,8)	0,744
Пароксизмальная фибрилляция предсердий, % (n)	32,3% (20/62)	28,6% (8/28)	0,809
Курение, % (n)	14,5% (9/62)	3,6% (1/28)	0,164
Артериальная гипертензия, % (n)	62,9% (39/62)	53,6% (15/28)	0,487
Сахарный диабет, % (n)	16,1% (10/62)	28,6% (8/28)	0,069
Острое нарушение мозгового кровообращения, % (n)	35,5% (22/62)	53,6% (15/28)	0,164
Транзиторная ишемическая атака, % (n)	4,8% (3/62)	3,6% (1/28)	1,0
Артериальная эмболия, % (n)	3,2% (2/62)	7,1% (2/28)	0,586
Ишемическая болезнь сердца, % (n)	35,5% (22/62)	28,6% (8/28)	0,632
Инфаркт миокарда, % (n)	25,8% (16/62)	25,0% (7/28)	1,0
Эрозивно-язвенное поражение ЖКТ, % (n)	37,1% (23/62)	28,6% (8/28)	0,481
Заболевания печени, % (n)	3,2% (2/62)	3,6% (1/28)	1,0
ХОБЛ / бронхиальная астма, % (n)	4,8% (3/62)	3,6% (1/28)	1,0
Активная онкология, % (n)	3,2% (2/62)	0% (0/28)	1,0
Онкология в анамнезе, % (n)	9,7% (6/62)	3,6% (1/28)	0,428
Некомпенсированные заболевания ЩЖ, % (n)	21,0% (13/62)	14,3% (4/28)	0,568
Периферический атеросклероз, % (n)	17,7% (11/62)	14,3% (4/28)	0,769
Хроническая сердечная недостаточность, % (n)	33,9% (21/62)	14,3% (4/28)	0,075
Фракция выброса левого желудочка, %	60,0 (Q1-Q3: 50-60)	60,0 (Q1-Q3: 55-60)	0,970
Хроническая болезнь почек (стадия 3а и выше), % (n)	14,5% (9/62)	21,4% (6/28)	0,542
Кровотечение, % (n)	64,5% (40/62)	57,1% (16/28)	0,639
Индекс коморбидности Чарльсона, балл	5 (Q1-Q3: 4-6)	6 (Q1-Q3: 5-7,75)	0,083
Шкала CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, балл	4 (Q1-Q3: 3-5)	5 (Q1-Q3: 3-5,75)	0,096
Шкала HAS-BLED, балл	3 (Q1-Q3: 2-3)	3 (Q1-Q3: 2-4)	0,077
Показание для имплантации окклюдера			
Противопоказания к антикоагулянтной терапии	80,6% (50/62)	89,3% (25/28)	0,375
Отказ от антикоагулянтной терапии	19,4% (12/62)	10,7% (3/28)	

Примечание: ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких, ЩЖ - щитовидная железа

System for Embolic PROTECTION in Patients With Atrial Fibrillation trial) и PREVAIL (Prospective Randomized Evaluation of the Watchman TM LAA Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation vs. Long-term Warfarin therapy) в марте 2015 года Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США устройство Watchman было одобрено для снижения риска инсульта у пациентов с ФП [11, 12]. Применение данного устройства сопоставимо по эффективности и безопасности с приемом варфарина, что также доказано и данными регистров (CAP и CAP2), продолжающих вышеописанные исследования. Данные об эффективности окклюдера Amplatzer продемонстрированы в исследовании PRAGUE 17 [13], в ряде регистров и наблюдательных исследованиях [14].

К факторам, определяющим выбор устройства, относятся особенности анатомии УЛП и допустимый для конкретного пациента режим антитромботической терапии. В настоящее время описано несколько вариантов строения УЛП, из которых наиболее распространенными являются следующие [11]: куриное крыло (48%; наличие значительного изгиба), носок (19%; преимущественно одна доля без значительного изгиба), кактус (30%; доминирующая центральная доля с несколькими вторичными долями) и цветная капуста (3%; короткое УЛП без доминирующей доли, которая разветвляется на несколько долей). Форма УЛП может влиять на риск возникновения ИИ. В частности, наличие высокой трабекулярности коррелирует с более высоким риском ТЭО. Кроме того, форма УЛП может влиять на техническую сложность эндоваскулярного закрытия УЛП. Поэтому визуализация является обязательным этапом для предварительного выбора устройства и подготовки к имплантации.

Результаты рандомизированных исследований, сравнивающих два типа устройств, к настоящему времени отсутствуют. Некоторую информацию удастся почерпнуть из

серий небольших наблюдательных исследований и регистров [15-17], однако имеющихся данных недостаточно для однозначного суждения о преимуществах того или иного типа окклюдирующего устройства.

Целью нашего исследования была сравнительная оценка эффективности и безопасности имплантации различных типов окклюдеров ушка левого предсердия в непосредственном и отдаленном послеоперационном периоде.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В одноцентровое проспективное наблюдательное исследование включались пациенты старше 40 лет с ФП и высоким риском ТЭО, которым была выполнена эндоваскулярная гемодинамическая изоляция УЛП в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ с 2011 по 2019 годы. Включение в исследование и наблюдение пациентов было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации и стандартами надлежащей клинической практики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. У всех участников было получено письменное информированное согласие.

Критериями включения в исследование были: эпизод ФП длительностью не менее 30 секунд, заре-

**Таблица 2.**

**Анатомические характеристики ушка левого предсердия в группах сравнения**

Характеристика	Watchman (n=62)	Amplatzer (n=28)	p
Тип УЛП			
Куриное крыло	41,9% (26/62)	53,6% (15/28)	0,108
Ветряной носок	27,4% (17/62)	39,3% (11/28)	
Цветная капуста	11,3% (7/62)	3,5% (1/28)	
Кактус	19,4% (12/62)	3,5% (1/28)	
ДУ УЛП (ЧПЭхоКГ), мм	22 (Q1-Q3: 20-24)	21 (Q1-Q3: 19-23)	0,277
ДУ УЛП (МСКТ), мм	24 (Q1-Q3: 21-26)	23 (Q1-Q3: 20,5-23,5)	0,249
ДУ УЛП (флюороскопия), мм	21 (Q1-Q3: 19-24)	21 (Q1-Q3: 18-25,75)	0,749
Размер устройства, мм	27 (Q1-Q3: 24-30)	24,5 (Q1-Q3: 21,25-29,5)	0,049

Примечание: здесь и далее, УЛП - ушко левого предсердия, ДУ - диаметр устья, ЧПЭхоКГ - чреспищеводная эхокардиография, МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография

**Таблица 3.**

**Характеристика вмешательства в группах сравнения**

Параметр	Watchman (n=62)	Amplatzer (n=28)	p
Длительность вмешательства, мин	62,5 (Q1-Q3: 50-70)	68,0 (Q1-Q3: 61,0-78,25)	0,130
Время рентгеноскопии, мин	16 (Q1-Q3: 15-20)	16 (Q1-Q3: 14,25-22)	0,639
Объем контрастного вещества, мл	200 (Q1-Q3: 200-400)	250 (Q1-Q3: 200-300)	0,880
Остаточный кровоток >5 мм, %	1,6% (1/62)	0% (0/28)	1,0
Перипроцедуральные осложнения имплантации, %	0% (0/62)	3,6% (1/28)	0,135
Госпитальные осложнения, %	11,3% (7/62)	14,3% (4/28)	0,734
Длительность пребывания в стационаре, дни	9 (Q1-Q3: 8-11)	10 (Q1-Q3: 8-13,75)	0,365
Технический успех, %	100% (62/62)	96,4% (27/28)	0,311



гистрированный на ЭКГ в течение предшествующего года; индекс CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 3$  для женщин,  $\geq 2$  для мужчин; противопоказания к длительному приему антикоагулянтов (рис. 1) или отказ пациента от такой терапии; согласие пациента на проведение имплантации устройства, окклюдировующего УЛП. Критерии не включения в исследование: наличие механических протезов клапанов сердца, митрального стеноза тяжелой или умеренной степени, проксимальный тромбоз глубоких вен правой нижней конечности, тромбоз УЛП.

Всем пациентам для определения размера устройств и технической возможности проведения вмешательства выполнялась чреспищеводная эхокардиография (ЧП ЭхоКГ) (для оценки наличия тромбо-

Таблица 4.

**Ранние осложнения, ассоциированные с имплантацией окклюдера УЛП**

Осложнение	Частота
Кровотечение в месте пункции	2,2% (2/90)
Пульсирующая гематома	3,3% (3/90)
Гематома с потерей гемоглобина*	1,1% (1/90)
Формирование артериовенозного соустья	1,1% (1/90)
Миграция устройства	1,1% (1/90)
Контраст-индуцированная нефропатия	2,2% (2/90)
Отек легких	1,1% (1/90)
Другие осложнения**	0%
Смерть	0%

Примечание: \* - более 3 единиц, \*\* - тампонада сердца, воздушная эмболия, повреждения пищевода, инфицирование устройства, инсульт

**Антитромботической терапия в группах после эндоваскулярной гемодинамической изоляции УЛП**

Параметр	Watchman (n=62)	Amplatzer (n=28)	p**
Без АТТ	0% (0/62)	3,6% (1/28)	0,311
ДАТТ	54,8% (34/62)	85,7% (24/28)	0,005
ДАТТ + варфарин	6,5% (4/62)	10,7% (3/28)	0,673
Варфарин	8,1% (5/62)	0% (0/28)	0,319
ПОАК	1,6% (1/62)	0% (0/28)	>0,999
ПОАК + АСК	12,9% (8/62)	0% (0/28)	0,054
Варфарин + АСК	11,3% (7/62)	0% (0/28)	0,094
ПОАК+ДАТТ	1,6% (1/62)	0% (0/28)	>0,999
Эноксапарин*	3,2% (2/62)	0% (0/28)	>0,999
P для взаимодействия	0,038		

Примечание: АТТ - антитромботическая терапия, ДАТТ - двойная антитромботическая терапия, ПОАК - прямые пероральные оральные антикоагулянты, АСК - ацетилсалициловая кислота, \* - с последующей заменой на ПОАК/эноксапарин + ДАТТ, \*\* - несмотря на полученные статистически значимые различия по проводимой антитромботической терапии, при построении многопольной таблицы за счет поправки на множественность сравнений Бенджамини-Хохберг, значимых различий не отмечалось.

за УЛП и определения его формы), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) сердца с контрастированием, дуплексное сканирование вен нижних конечностей. Различия между размерами УЛП по данным ЧП ЭхоКГ и МСКТ сердца, полученные в нашей работе, соответствуют результатам ранее проведенных зарубежных исследований [17-19].

В исследовании были использованы окклюдировующие устройства двух типов - Watchman (Boston Scientific, Natick, MA, USA) и Amplatzer Cardiac Plug в модификации Amulet (St Jude Medical, Plymouth, MA, USA). Выбор устройства осуществлялся на усмотрение оператора. Вмешательство выполнялось венозным феморальным доступом. После осуществления доступа и выполнения пункции межпредсердной перегородки под контролем ЧП ЭхоКГ, выполнялась ангиография УЛП для определения его размера и подбора устройства. Далее система доставки устройства размещалась у УЛП, выполнялось открытие устройства с последующей оценкой его стабильности и успешности имплантации по результатам ЧП ЭхоКГ (глубина расположения устройства, компрессия, форма устройства, затек за пределы устройства - leaks).

Основные параметры, по которым оценивалась успешность процедуры имплантации окклюдера УЛП: достижение изоляции УЛП, отсутствие осложнений, связанных с устройством (эмболизация устройством, клинически значимое стенозирование прилежащих структур сердца, поражение иных структур сердца при миграции устройства, тромбоз устройства, инфицирование устройства с развитием эндокардита и т.п.), отсутствие краевого затека крови более 5 мм по данным цветного доплеровского картирования при ЧП ЭхоКГ.

Таблица 5.

Стандартный протокол антитромботической терапии для группы Watchman предполагал постоянный прием ацетилсалициловой кислоты, варфарина в течение 45 дней с последующим переходом на клопидогрел, который отменялся через 6 месяцев, для АСР/Amulet - длительную терапию ацетилсалициловой кислотой. Режим антитромботической терапии у каждого конкретного пациента определялся лечащим врачом в зависимости от риска геморрагических осложнений. Так, пациенты из группы Watchman с противопоказаниями к назначению антикоагулянтов в большинстве случаев получали двойную антиагрегантную терапию.

Период наблюдения составил 3 года. Контрольные визиты проводились через 45 дней, 6 месяцев, 1 год, 2 года и 3 года от момента включения в исследование. Первичной конечной точкой эффективности была комбинация таких событий, как инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА), системная тромбоэмболия, смерть от всех причин. Конечными точками безопасности были 1) частота осложнений вмешательства после изоляции УЛП в непосредственном и отдаленном периоде (тампонада сердца, воздушная эм-

боли, повреждения пищевода, тромбоз устройства, инфицирование устройства с развитием эндокардита, смерть, ассоциированная с процедурой имплантации устройства) и 2) частота всех кровотечений. Также оценивалась суммарная клиническая эффективность имплантации различных типов окклюдеров, представляющая собой комбинацию общей смертности, инсульта, ТИА, системных ТЭО, всех кровотечений и осложнений вмешательства.

Статистический анализ проводился с применением пакета программ IBM SPSS Statistics, версия 26. Проверка на нормальность распределения количественных показателей проводилась методом Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса при  $n > 50$  и методом Шапиро-Улику при  $n < 50$ . Сравнение непараметрических данных проводилось согласно критерию Манна-Уитни. Анализ номинальных данных выполнен при помощи критерия  $\chi^2$ , метода Фишера, построения многопольных таблиц с поправкой на множественность сравнений Бенджамини-Хохберг. Для анализа зависимых совокупностей для непараметрических данных применялся критерий Уилкоксона. Кривые смертности были построены по методу Каплан-Мейера с оценкой статистической значимости с помощью лог-ранк критерия Манта-Хансена. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Значимость различий для всех проверяемых гипотез устанавливалась на уровне  $p < 0,05$ .

## ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Устройство Watchman было имплантировано 62 пациентам, устройство Amplatzer Amulet - 28 пациентам. У 75 (83,3%) пациентов установка устройства проводилась из-за наличия противопоказаний к приему АКТ, остальным 15 пациентам (16,6%) изоляция УЛП выполнялась из-за отказа пациентов принимать АКТ. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Медиана по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc и HAS-BLED составила 4,0 и 3,0, соответственно. Группы были сопоставимы по основным клинико-анамнестическим характеристикам, в том числе по факторам риска тромботических и геморрагических осложнений и прогноз-определяющей сопутствующей патологии.

В рамках периоперационного обследования и исследования анатомии УЛП всем пациентам была выполнена ЧП ЭхоКГ, а также 46 пациентам

(38,3%) выполнялась МСКТ сердца с внутривенным контрастированием. Определяемый тип анатомии УЛП по данным ЧП ЭхоКГ и МСКТ совпали во всех случаях (46/46, 100%). Особенности анатомии УЛП у пациентов представлены в табл. 2.

В группе Watchman имплантировались устройства большего диаметра; отмечалась тенденция к более частой имплантации данного типа устройства пациентам с более «сложными» анатомическими вариантами УЛП - брокколи и кактус. Технические особенности имплантации в зависимости от типа устройства представлены в табл. 3. Статистически значимых различий по длительности вмешательства и частоте перипроцедуральных и госпитальных осложнений выявлено не было.

Технический успех вмешательства был достигнут в 89 случаях (98,9%). Технический успех у 1 пациента группы Amplatzer Amulet (1,1% от всей когорты) не был достигнут в связи с миграцией устройства. Таким образом, частота непосредственных осложнений имплантации окклюдера в группе устройства Watchman составила 0% (0/62), в группе Amplatzer 3,6% (1/28) ( $p=0,363$ ). Частота госпитальных осложнений, включающих осложнения в месте пункции бедренной вены, составила 11,3% в группе Watchman и 14,3% в группе Amplatzer, соответственно ( $p=0,734$ ). Такие осложнения, как тампонада сердца, воздушная эмболия, инсульт, повреждения пищевода, инфицирование

Таблица 6.

Отдаленные результаты вмешательства

Параметр	Watchman (n=62)	Amplatzer (n=28)	p
Через 45 дней			
Тромбоз поверхности окклюдера, %	0% (0/60)	0% (0/27)	
Эндолик, %	0% (0/60)	0% (0/27)	
Через 90 дней			
Тромбоз поверхности окклюдера, %	3,3% (2/61)	8,3% (2/24)	0,316
Эндолик, %	0% (0/61)	0% (0/24)	

Таблица 7.

Частота неблагоприятных событий в группах сравнения

Параметр	Watchman (n=62)	Amplatzer (n=28)	p
Общая смертность	11,3% (7/62)	10,7% (3/28)	1,0
Сердечно-сосудистая смертность	9,7% (6/62)	7,1% (2/28)	1,0
Все инсульты	8,1% (5/62)	3,6% (1/28)	0,661
Ишемический инсульт	6,5% (4/62)	3,6% (1/28)	1,0
Первичная конечная точка эффективности	12,9% (8/62)	10,7% (3/28)	1,0
Все кровотечения*	17,7% (11/62)	14,3% (4/28)	0,769
Небольшие клинически значимые кровотечения*	12,9% (8/62)	3,6% (1/28)	0,264
Большие кровотечения*	4,8% (3/62)	10,7% (3/28)	0,370
Фатальные кровотечения*	4,8% (3/62)	0% (0/28)	0,549
Суммарная клиническая эффективность**	29% (18/62)	25% (7/28)	0,697

Примечание: \* - по GARFIELD, \*\* - общая смертность + инсульт/тромбоэмболические события + все кровотечения + осложнения вмешательства

устройства, зарегистрированы не были. Структура осложнений представлена в табл. 4.

После выполнения вмешательства все пациенты получали антикоагулянтную и/или антитромботическую терапию. Выбор схемы терапии определялся лечащим врачом. Структура терапии представлена в табл. 5. Между группами выявлены статистически значимые различия в частоте назначения антикоагулянтов с преимущественным назначением только двойной антиагрегантной терапии в группе Amplatzer, что связано с различиями в стандартном протоколе ведения пациентов после имплантации окклюдеров.

При выполнении ЧП ЭхоКГ на контрольных визитах были получены следующие результаты (табл. 6): через 45 суток ни у одного пациента не было зафиксировано ни тромбоза поверхности устройства, ни затека, через 6 месяцев тромбоз поверхности окклюдера был выявлен у 2 пациентов из каждой группы. В дальнейшем через год наблюдения у пациентов в группе Watchman тромбоз устройства был устранен на фоне антикоагулянтной терапии с последующим переходом на монотерапию ацетилсалициловой кислотой. У двух других пациентов тромбоз устройства сохранялся на протяжении всего времени наблюдения, им была инициирована постоянная АКТ. Статистически значимых различий в частоте тромбоза устройства или наличия кровотока в устройстве между группами не выявлено несмотря на

то, что в группе Watchman 54,9% пациентов не получали варфарин в течение 45 дней после имплантации в связи с высоким риском геморрагических осложнений.

За 3 года наблюдения частота конечной точки эффективности статистически значимо не отличалась в сравниваемых группах и составила 12,9% в группе Watchman и 10,7% в группе Amplatzer,  $p=1,0$  (табл. 7, рис. 2). Статистически значимых различий в частоте кровотечений и по суммарной клинической эффективности между группами также не выявлено (табл. 7, рис. 3).

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Эндоваскулярная гемодинамическая изоляция УЛП стала эффективной и безопасной альтернативой антикоагулянтной терапии для уменьшения риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. Watchman™ (Boston Scientific, Мальборо, Массачусетс, США) является наиболее изученным окклюдером и единственным эндоваскулярным устройством, одобренным Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами (FDA) на основании результатов исследований PROTECT AF и PREVAIL [11].

За пределами США устройство Amplatzer™ (ACP) и его модификация Amulet™ следующего поколения (Abbott Vascular, Миннеаполис, Миннесота, США) одобрены и широко имплантируются во многих странах. Несколько наблюдательных исследований показали высокую безопасность и эффективность АСР. Существуют ограниченные опубликованные сравнительные данные между Watchman и АСР/Amulet, при этом результаты РКИ пока недоступны. В настоящее время большинство операторов выбирают коммерчески доступные устройства на основе опыта и собственных предпочтений, реже - в соответствии с анатомическими особенностями УЛП.

Наше исследование продемонстрировало эквивалентную эффективность и безопасность использования устройств. По результатам нашего наблюдения, частота интраоперационных и госпитальных осложнений была сопоставима между группами. Несмотря на статистически незначимые различия в режимах антитромботической терапии с преимуществом назначения антикоагулянтов в группе имплантации устройства Watchman, частота кровотечений в непосредственном и отдаленном периоде была сопоставима между группами. Частота тромбозов также была эквивалентна в обеих группах. Значимых различий по частоте суммарной клинической эффективности выявлено не было. С точки зрения анализа факторов, влияющих на выбор устройства, обращает на себя внимание преимущественная имплантация устройства Watchman в УЛП с анатомией брокколи и кактус, а также тенденция к вы-

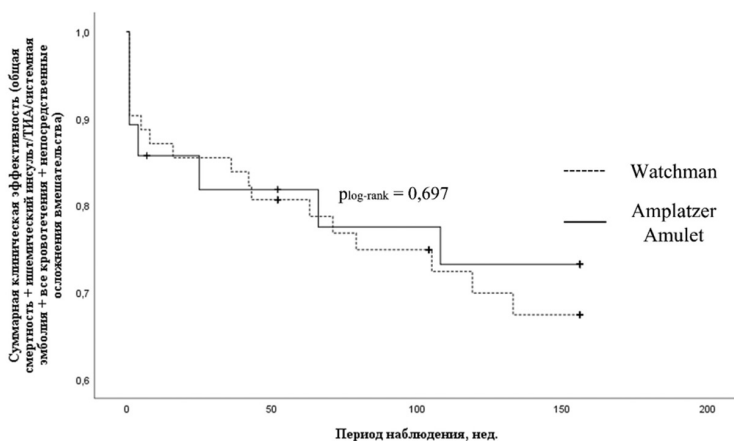


Рис. 2. Частота достижения первичной конечной точки эффективности в группах сравнения.

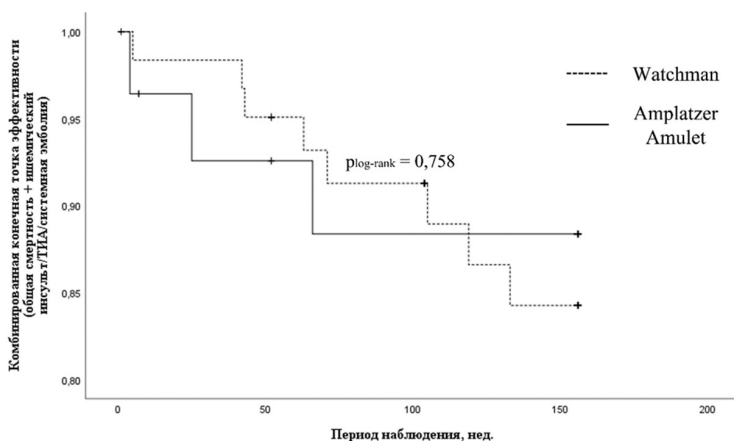


Рис. 3. Частота достижения суммарной клинической эффективности в группах сравнения.



бору устройства Amplatzer Amulet у пациентов с противопоказаниями к назначению антикоагулянтов, что вероятно связано с различием в стандартных режимах антитромботической терапии.

Близкие результаты были получены и в других обсервационных и регистровых исследованиях. Так, результаты 6 небольших наблюдательных исследований, сравнивающих ACP/Amulet и Watchman, были обобщены в мета-анализе I. Basu Ray [15] и соавторов. Всего были суммированы данные по 614 пациентам. Время наблюдения варьировало от 3 до 21,9 месяца. Всем пациентам выполнялась контрольная ЧП ЭхоКГ для оценки наличия тромбоза устройства. Статистически значимых различий по частоте событий, включенных в конечную точку безопасности (гемоперикард, тампонада полости перикарда, эмболизация устройства, воздушная эмболия, осложнения места доступа), и по частоте смертности от всех причин, сердечно-сосудистой смертности, инсульта / ТИА или тромбоза, ассоциированного с устройством, выявлено не было. Частота кровотечений была значимо ниже в группе устройств Watchman (ОР -0,90; 95% ДИ -1,76-(-0,04),  $p=0,04$ ), однако при выделении крупных кровотечений значимые различия отсутствовали. Частота незначимых затеков была статистически значимо выше в группе Watchman (ОР 1,32; 95% ДИ 0,76-1,87,  $p<0,01$ ), однако по частоте значимых ликов группы устройств друг от друга не отличались. Значимых различий по частоте тромбозов устройств выявлено не было. Таким образом, несмотря на различия в технике имплантации устройств и в режиме антитромботической терапии, оба устройства продемонстрировали сопоставимую эффективность и безопасность при эндоваскулярной гемодинамической изоляции УЛП.

J.Ledwoch et al провели прямое сравнение двух устройств, используя данные проспективного многоцентрового регистра LAARGE, включающего 641 пациента из 38 центров [16]. При этом выбор устройства производился на усмотрение операторов / центров: 13 центров имплантировали только Watchman, 17 центров имплантировали только ACP/Amulet, а остальные восемь центров имплантировали оба устройства. Из 278 (43%) пациентов, получавших лечение с помощью Watchman, и 340 (53%) с помощью ACP/Amulet (177 ACP, 163 Amulet), показатель технического успеха был несколько ниже у Watchman (96% против 99%,  $p=0,007$ ). Частота основных перипроцедурных осложнений была одинаковой (3,6% Watchman против 4,7% ACP/Amulet,  $p=0,55$ ), и частота процедурных затеков не отличалась между группами. Совокупный показатель смертности или инсульта в течение одного года наблюдения, а также совокупный показатель смертности, инсульта или системной эмболии также существенно не различались между группами. Также, как и в нашей когорте, больше пациентов в группе Watchman имели многодолевую (56% против 38%,  $p<0,001$ ) и атипичную анатомию УЛП (24% против 6%,  $p<0,001$ ). Это отражает распространенный подход к подбору устройства в реальной клинической практике, поскольку неглубокие и резко изогнутые УЛП в виде куриного крыла, особенно при ретрофлексном типе анатомии (изгиба

сверху и вправо), являются сложными для устройства Watchman поколения 2.5 из-за гораздо больших требований к глубине УЛП по сравнению с ACP/Amulet. Таким образом, анатомия УЛП определенно является фактором выбора устройства для операторов как в этом исследовании, так и по нашим результатам. Кроме того, в группе Watchman чаще имплантировались устройства большего диаметра (59% против 28% ACP/Amulet), как и в нашем наблюдении. Это может быть связано с необходимостью компрессии устройства. На наш взгляд, выбор устройств Watchman большего диаметра в нашей когорте объясняет низкую частоту эндоликов в этой подгруппе и сопоставимую частоту этих осложнений с подгруппой Amplatzer, тогда как в других исследованиях частота ликов после имплантации Watchman была выше.

Российский национальный проспективный мультицентровый регистр включил 200 пациентов среднего возраста  $66,8\pm 7,8$  лет, с медианой 4 и 3 по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и HAS-BLED, соответственно [17]. Наша когорта пациентов также была включена в этот регистр. Первичной конечной точкой безопасности были неблагоприятные сердечно-сосудистые события, ассоциированные с вмешательством. Конечной точкой эффективности были ТЭО, тромбоз устройства, геморрагические события и смерть в течение 12 месяцев наблюдения. Частота процедурного успеха составила 100% в группе имплантации Watchman и 97,2% в группе имплантации Amplatzer. Через 12 месяцев частота достижения первичной конечной точки безопасности составила 0% и 6,5% в группах Watchman и Amplatzer, соответственно ( $p=0,008$ ). Первичная конечная точка эффективности составила 8,3% в группе Watchman и 1,1% в группе Amplatzer ( $p=0,016$ ). Таким образом, частота тромбоэмболических событий была статистически значимо выше в группе имплантации Watchman, тогда как частота осложнений, связанных с имплантацией устройства, была выше в группе Amplatzer. При этом структура антитромботической терапии была сопоставима между группами ( $p=0,054$ ). Регистр стал первым мультицентровым и проспективным исследованием, предоставившим результаты эндоваскулярной гемодинамической изоляции УЛП в реальной клинической практике.

Что касается РКИ, сравнивающих ACP/Amulet с Watchman, то исследование Amplatzer™ Amulet™ LAA Occluder с участием 1878 пациентов (Amulet IDE) завершилось, и результаты ожидаются в 2021 году, в то время как сравнение Amulet и Watchman с участием 200 пациентов (SWISS-APERO), продолжается [20, 21].

На наш взгляд, результаты нашего наблюдения демонстрируют ряд важных аспектов для дальнейшего анализа работы с устройствами. Прежде всего, процедурная безопасность одинакова для обоих устройств. Технический успех вмешательства также сопоставим при оптимальном подборе размера устройства и оценке анатомии УЛП. Трехгодичная смертность и частота тромбоэмболий не отличались между группами.

Эти данные обеспечивают уверенность в устройствах с точки зрения технического успеха, процедурной безопасности и краткосрочной и долгосрочной



эффективности. Данные РКИ, особенно из исследования Amulet IDE, дадут окончательные ответы в отношении безопасности и долгосрочной эффективности по сравнению с устройством Watchman. Устройство Watchman FLX следующего поколения обладает рядом технических преимуществ по сравнению с устройством поколения 2.5, включая меньшую высоту устройства, большее количество нитиноловых стоек (18 против 10), двухрядные стабилизирующие провода, больший размер устройства (до 35 мм), больший охват устройства тканью и закругленный дистальный конец для обеспечения безопасности, полностью покрытый тканью, что снижает риск тромбоза устройства и может привести к пересмотру режима анти-тромботической терапии при использовании данного типа устройств. Watchman FLX получил одобрение FDA в июле 2020 года. Ранний клинический опыт использования устройства оказался благоприятным: оно может быть имплантировано в случае более сложной анатомии (включая неглубокое ретрофлексное куриное крыло). Действительно, в проспективном много-центровом наблюдательном исследовании PINNACLE FLX (n=400) [22] сообщалось об успешности имплантации 98,8% и частоте осложнений процедуры только 0,5% с устройством Watchman FLX. Этот улучшенный технический успех и безопасность, достигнутые с помощью Watchman FLX, подняли планку, с которой Amulet и другие коммерчески доступные эндоваскулярные устройства должны пройти сравнение.

Ответ на вопрос, какое эндоваскулярное устройство закрытия УПП имеет максимальные преимущества, по-прежнему является неопределенным, поскольку улучшения поколений устройств приводят к улучшению результатов вмешательства и минимизации процедуральных осложнений, а новые модификации позволяют использовать окклюдеры при различных анатомических вариантах УПП.

#### Ограничения исследования

Ограничениями нашего исследования являются небольшой объем выборки, отсутствие рандомизации и выполнение вмешательств на базе одного центра. Для более точной оценки эффективности и безопасности устройств необходимо получение результатов крупных многоцентровых рандомизированных исследований.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имплантация окклюдеров Watchman и Amplatzer Amulet одинаково безопасна и эффективна в качестве профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП и противопоказаниями к приему антикоагулянтной терапии. Выбор того или иного устройства определяется в основном анатомией ушка левого предсердия и особенностями режима анти-тромботической терапии после имплантации устройства. Современные поколения устройств скорее всего существенно повлияют на оба фактора и расширят возможности изоляции УПП.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Singh IM, Holmes DR Jr. Left atrial appendage closure. *Current Cardiology Reports*. 2010;12(5): 413-21. <https://doi.org/10.1007/s11886-010-0122-9>.
2. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8): 837-47. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119>.
3. Stewart S, Hart C, Hole DJ, et al. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001;86(5): 516-21. <https://doi.org/10.1136/heart.86.5.516>.
4. Glikson M, Wolff R, Hindricks G, et al. ESC Scientific Document Group. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion - an update. *Europace*. 2019;22(2): 1-184. <https://doi.org/10.1093/europace/euz258>.
5. David A. Cesario, G. William Dec. Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy in Clinical Practice. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(9): 1729-36. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.06.077>.
6. 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(1): 6-14. <https://doi.org/10.1093/europace/eut263>.
7. Gregory Y H Lip · Jean-Phillippe Collet, et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace*. 2014;16(10): 1397-416. <https://doi.org/10.1093/europace/euu174>.
8. Paulus Kirchhof, Stefano Benussi, Dipak Kotecha, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38): 2893-2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.
9. Методические рекомендации МЗ РФ «Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых», 2020 г. Доступно: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/888> [Methodological Recommendation of Ministry of Health «Atrial fibrillation and flutter in adults», 2020. Available from: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/888>. (In Russ.)].
10. Glikson M, Wolff R, Hindricks G, et al. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion - an update. *EuroIntervention*. 2020;15(13): 1133-1180. [https://doi.org/10.4244/EI-JY19M08\\_01](https://doi.org/10.4244/EI-JY19M08_01).
11. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Append-

- age Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(1): 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.029>.
12. Boersma LV, 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. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.05.038>.
  13. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, et al. PRAGUE-17 Trial Investigators. Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(25): 3122-3135. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.067>.
  14. Landmesser U, Schmidt B, Nielsen-Kudsk JE, et al. Left atrial appendage occlusion with the AMPLATZER Amulet device: periprocedural and early clinical/echocardiographic data from a global prospective observational study. *EuroIntervention*. 2017;13(7): 867-876. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-17-00493>.
  15. 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. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00089>.
  16. 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. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-19-01027>.
  17. Davtyan K, Simonyan G, Topchyan A, et al. Comparative Safety and Efficacy of Left Atrial Appendage Occlusion with the Watchman Device and Amplatzer Cardiac Plug: Results of the Russian National Registry. *BioMed Research International*. 2020;2020: 2352648. <https://doi.org/10.1155/2020/2352648>.
  18. Lakkireddy D, Windecker S, Thaler D, et al. Rationale and design for AMPLATZER Amulet Left Atrial Appendage Occluder IDE randomized controlled trial (Amulet IDE Trial). *American Heart Journal*. 2019;211: 45-53. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.12.010>.
  19. Glikson M, Wolff R, Hindricks G, et al. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion - an update. *EuroIntervention*. 2020;15(13): 1-89. [https://doi.org/10.4244/EIJY19M08\\_01](https://doi.org/10.4244/EIJY19M08_01).
  20. Freeman JV, Varosy P, Price MJ, et al. The NCDR Left Atrial Appendage Occlusion Registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(13): 1503-1518. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.040>.
  21. Galea R, De Marco F, Aminian A, et al. Design and Rationale of the Swiss-Apero Randomized Clinical Trial: Comparison of Amplatzer Amulet vs Watchman Device in Patients Undergoing Left Atrial Appendage Closure. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2021;1-11/ <https://doi.org/10.1007/s12265-020-10095-4>.
  22. Kar S, Doshi SK, Sadhu A, et al. PINNACLE FLX Investigators. Primary Outcome Evaluation of a Next-Generation Left Atrial Appendage Closure Device: Results From the PINNACLE FLX Trial. *Circulation*. 2021;143(18): 1754-1762. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050117>.