

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский
центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Певзнер Дмитрий Вольфович

**Сравнение эффективности и безопасности имплантации устройств,
окклюзирующих ушко левого предсердия, и антикоагулянтной терапии у
пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий и различным
риском кровотечений и тромбоэмболических осложнений в реальной
клинической практике**

3.1.20 - Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, Чазова Ирина Евгеньевна

Москва 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	19
1.1 Эпидемиология фибрилляции предсердий.....	19
1.2 Тромбоэмболические осложнения при фибрилляции предсердий.....	20
1.3 Роль ушка левого предсердия в развитии тромбоэмболических осложнений..	20
1.4 Аспекты анатомии ушка левого предсердия и соседствующих структур.....	21
1.4.1 Анатомия ушка левого предсердия.....	21
1.4.2 Соседствующие анатомические структуры.....	24
1.5 Медикаментозная и немедикаментозная профилактика тромботических осложнений при фибрилляции предсердий.....	25
1.5.1 Системная антикоагулянтная терапия.....	25
1.5.2 Противопоказания к системной антикоагулянтной терапии.....	28
1.5.3 Ограничения системной антикоагуляции.....	30
1.5.4 Эндоваскулярные устройства для изоляции ушка левого предсердия.....	34
1.5.5 Антитромботическая терапия после вмешательства.....	36
1.5.6 Доказательная база по применению устройства Watchman.....	39
1.5.7 Доказательная база по применению устройства Amplatzer Cardiac Plug и Amulet.....	46
1.5.8 Сравнение типов окклюдеров.....	51
1.5.9 Эндоваскулярная окклюзия ушка левого предсердия против терапии прямыми оральными антикоагулянтами.....	52
1.6 Технические аспекты эндоваскулярной изоляции ушка левого предсердия.....	53
1.6.1 Операционная техника.....	53

1.6.2 Осложнения, связанные с процедурой эндоваскулярной изоляции ушка левого предсердия.....	54
1.6.3 Резидуальный сброс.....	56
1.6.4 Тромбоз поверхности окклюдера.....	57
1.7 Аспекты анестезиологического пособия.....	59
1.8 Аспекты предоперационной визуализации.....	60
1.9 Заключение.....	63
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	65
2.1 Общая структура работы.....	65
2.2. База проведения исследования.....	69
2.3 Первый этап исследования.....	70
2.3.1 Отбор пациентов. Критерии включения и невключения.....	70
2.3.2 Обследование при включении и предоперационное обследование.....	75
2.3.3 Подбор окклюдизирующего ушко левого предсердия устройства в основной группе.....	77
2.3.4 Аспекты анестезиологического пособия и премедикации.....	81
2.3.5 Непосредственная подготовка и техника оперативного вмешательства.....	84
2.3.6 Послеоперационная антитромботическая терапия.....	90
2.3.7 Послеоперационное ведение и обследование.....	92
2.3.8 Оценка и анализ периоперационного ведения пациентов.....	93
2.3.9 Краткосрочная оценка эффективности и безопасности вмешательства.....	93
2.4 Второй этап исследования.....	95
2.4.1 Контрольные визиты.....	95

2.4.2 Первичные и вторичные конечные точки.....	97
2.5 Статистический анализ.....	103
2.5.1 Расчет размера выборки.....	103
2.5.2 Сопоставление групп.....	105
2.6 Общая характеристика пациентов, включенных в исследование.....	106
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ.....	109
3.1 Общая характеристика пациентов в группе окклюдера.....	109
3.2 Предоперационная подготовка и ранние исходы оперативного вмешательства.....	114
3.3 Сопоставление методов визуализации ушка левого предсердия с точки зрения успеха имплантации окклюдера.....	117
3.4 Сопоставление методов анестезиологического пособия при имплантации окклюдеров ушка левого предсердия.....	123
3.5 Сопоставление окклюдеров Watchman и Amplatzer Amulet с точки зрения ранних исходов вмешательства.....	130
3.6 Анализ предикторов ранних исходов вмешательства при имплантации окклюдера ушка левого предсердия.....	135
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ВТОРОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ.....	138
4.1 Отдаленные осложнения вмешательства и клинические исходы в группе окклюдера ушка левого предсердия.....	138
4.2 Анализ связи типа послеоперационной антитромботической терапии с ранними и отдаленными исходами имплантации окклюдера ушка левого предсердия.....	144
4.3 Течение фибрилляции предсердий после имплантации окклюдера ушка левого предсердия.....	153

4.4 Анализ связи имплантации окклюдера ушка левого предсердия с течением хронической сердечной недостаточности и вероятностью ее развития de novo...	160
4.5 Анализ приверженности пациентов к приему антикоагулянтов.....	166
4.6 Сопоставление методов профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с противопоказаниями к продленному приему антикоагулянтов.....	169
4.7 Сопоставление методов профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов без противопоказаний к приему антикоагулянтов.....	174
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	182
5.1 Общая характеристика пациентов в группе окклюдера.....	182
5.2 Предоперационная подготовка и ранние исходы оперативного вмешательства.....	184
5.3 Методы визуализации ушка левого предсердия с точки зрения успеха имплантации окклюдера.....	190
5.4. Методы анестезиологического пособия при имплантации окклюдера ушка левого предсердия.....	192
5.5 Окклюдеры Watchman и Amplatzer Amulet с точки зрения ранних исходов вмешательства.....	196
5.6. Отдаленный прогноз у пациентов после имплантации окклюдера ушка левого предсердия.....	198
5.7. Антитромботическая терапия после имплантации окклюдера ушка левого предсердия.....	205
5.8 Имплантация окклюдеров ушка левого предсердия и течение фибрилляции предсердий.....	209
5.9 Имплантация окклюдеров ушка левого предсердия и течение хронической сердечной недостаточности.....	210

5.10 Приверженность пациентов к приему антикоагулянтов.....	213
5.11 Методы профилактики тромбозэмболических осложнений у пациентов с противопоказаниями к продленному приему антикоагулянтов.....	215
5.12 Методы профилактики тромбозэмболических осложнений у пациентов без противопоказаний к приему антикоагулянтов.....	219
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	225
ВЫВОДЫ.....	226
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	228
СПИСОК СОРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	229
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	231
Приложение А. Определения неблагоприятных событий из Мюнхенского консенсусного документа, использованные в исследовании.....	254
Приложение Б. Определение хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса, использованное в исследовании.....	261

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Особое место в структуре сердечно-сосудистых заболеваний занимает ФП. Это связано с высокой распространенностью этой аритмии и тяжестью ее осложнений. За последние 50 лет наблюдается неуклонный рост числа людей с ФП и ожидается стойкое сохранение данной тенденции в будущем [4, 35, 67, 110, 138]. Такая тенденция характерна как для развивающихся стран, где наблюдается плохой контроль модифицируемых факторов риска ФП у пациентов с низким социально-экономическим статусом, так и для развитых стран, где прирост средней продолжительности жизни приводит к закономерному накоплению в популяции немодифицируемых факторов риска.

Не являясь жизнеугрожающей аритмией напрямую, ФП значительно повышает риск общей и сердечно-сосудистой смертности посредством осложнений, среди которых первое место занимает ИИ [97, 116]. Было показано, что риск ИИ у больных с ФП повышен в 5 раз, а 10-12% всех ИИ являются осложнением этой аритмии [161].

Значимое снижение ТЭО среди этих пациентов стало возможным после внедрения в практику ОАК. Однако, несмотря на высокий профиль безопасности и эффективности ПОАК, получивших широкое распространение, не всем пациентам подходит такой тип профилактики тромботических событий. Согласно данным крупного регистра, не более 50% пациентов с высоким тромботическим риском по шкале CHA₂DS₂-VASc была назначена антикоагулянтная терапия. Лишь небольшой доле этих пациентов (2,1%) в течение года наблюдения проводилось назначение АКТ [79]. Основными причинами неназначения системной антикоагуляции пациентам с ФП и высоким риском ТЭО являются относительные противопоказания, когда высокий риск геморрагических событий может превысить потенциальную пользу от назначения антикоагулянта.

При назначении АКТ потеря ее эффективности может происходить на фоне низкой приверженности пациентов и плохого контроля МНО. Частота

прекращения приема ПОАК варьирует в пределах 18-35% [127], каждый третий пациент принимает антикоагулянт менее 80% времени наблюдения [119], к 1,3 годам лишь 60% пациентов сохраняют приверженность к терапии [164]. Среди пациентов, принимающих варфарин, лишь в 59% измерений МНО остается в терапевтическом диапазоне [126].

В связи с этим разработка и совершенствование альтернативных методик профилактики ТЭО у пациентов с ФП является актуальной задачей мирового и отечественного здравоохранения. Так как доминирующая роль УЛП в развитии тромботических осложнений у пациентов с ФП доказана – до 90% всех тромбов образуется в этой анатомической структуре – его механическая изоляция является возможной заменой ОАК у пациентов с противопоказаниями к приему ОАК с классом IIb клинических рекомендаций.

По данным РКИ эффективность и безопасность окклюдеров УЛП была показана в сравнении с варфарином [75, 129] и ПОАК [117]. Однако в этих исследованиях, являющихся основой современной доказательной базы по применению окклюдеров ушка левого предсердия, пациенты в группе окклюдера не имели противопоказаний к системной антикоагуляции. Подобный дизайн не соответствует реальной клинической практике, когда в соответствии с клиническими рекомендациями механическая изоляция УЛП является средством выбора у пациентов с ограничениями к системной антикоагуляции.

Рандомизированные и наблюдательные исследования по применению окклюдеров УЛП не отвечают на ряд вопросов, принципиальных с точки зрения клинической практики. Среди них эффективность и безопасность применения окклюдеров УЛП в сравнении с отсутствием профилактики ТЭО у пациентов с абсолютными противопоказаниями к ОАК и в качестве альтернативы ОАК у пациентов, отказывающихся от приема АКТ, альтернативный протокол предоперационной визуализации, оптимальное анестезиологическое пособие, влияние механической изоляции УЛП на клиническое течение ФП и ХСН и выбор типа АТТ после имплантации устройства.

Степень разработанности темы исследования

Окклюзирующие УЛП устройства применяются в мире на протяжении почти 20 лет. На сегодняшний день среди полностью эндоваскулярных устройств к клиническому применению допущены окклюдеры Watchman и Amplatzer. К применению FDA США устройство Watchman было одобрено в 2015 году. В Европе устройство получило одобрение в 2005 году. Устройства Amplatzer, в модификациях ACP и Amulet, не получили одобрения в США ввиду отсутствия РКИ, однако, с 2008 года одобрены и широко имплантируются в Европе.

Доказательная база по применению эндоваскулярных устройств окклюзии УЛП представлена несколькими РКИ, сравнивающими эффективность и безопасность этого метода с длительной терапией варфарином и прямыми оральными антикоагулянтами у пациентов с неклапанной ФП.

Устройство Watchman было исследовано в рамках двух РКИ: PROTECT AF и PREVAIL [75, 129]. В первое исследование включено 707 пациентов с рандомизацией на группу устройства и терапии варфарином. Набор проводился с 2005 по 2008 год, период наблюдения составил 4 года. Отмечалось достоверное снижение сердечно-сосудистой и общей смертности в группе окклюдера, частота геморрагических инсультов также была ниже в группе инвазивного лечения.

Однако в данном исследовании наблюдалось множество ограничений, в связи с чем было инициировано исследование PREVAIL, в которое включили 407 пациентов с рандомизацией на устройство Watchman и терапию варфарином. В исследовании подтвердилось, что устройство не хуже длительной терапии варфарином и может иметь преимущества по частоте геморрагических осложнений.

В исследованиях PROTECT AF и PREVAIL существовало одно весомое ограничение – в группу окклюдера включались пациенты без противопоказаний к системной антикоагуляции, что противоречит клинической практике и текущим рекомендациям. Поэтому FDA устройство Watchman одобрено только пациентам без противопоказаний к системной антикоагуляции, но у которых по каким-то причинам альтернативный метод профилактики предпочтительнее.

Также доступны данные нерандомизированных регистров CAP (n = 566), CAP2 (n = 578), ASAP (n = 150), EWOLUTION (n = 1020), LAAO NCDR (n = 38000) в которых проводились попытки изучения эффективности и безопасности устройства в реальной клинической практике, а также изучались различные тактики постпроцедуральной АТТ [40, 64, 77, 128].

Устройство Amplatzer не исследовалось отдельно в рамках РКИ. Данные об эффективности и безопасности устройств этого семейства получены из проспективных регистров и наблюдательных исследований. В наиболее крупный регистр вошло 1088 пациентов с 2015 по 2016 годы. Была продемонстрирована высокая частота технического успеха и эффективность в виде относительного снижения риска ишемических событий. Величина относительного снижения риска крупных кровотечений в сравнении с ожидаемой в исследовании не предоставлена, однако, сказано, что медиана и среднее значение по HAS-BLED было выше, чем, например, в регистре EWOLUTION. При этом четкой статистически значимой ассоциации между режимом АТТ и частотой крупных кровотечений за 12 месяцев наблюдения не предоставлено [95].

В 2020 году были опубликованы данные рандомизированного исследования PRAGUE-17, в котором эндоваскулярное закрытие УЛП (n = 201) как устройствами типа Watchman, так и Amplatzer сравнивалось с длительной терапией ПОАК (n = 201). Было показано, что имплантация окклюдеров УЛП не уступает по эффективности длительной терапии ПОАК у пациентов с неклапанной ФП при сочетании высокого риска тромботических и геморрагических осложнений [118].

На сегодняшний день в литературе нет достоверных данных об эффективности и безопасности применения окклюдеров УЛП в сравнении с отсутствием профилактики ТЭО у пациентов с высоким риском геморрагических осложнений и абсолютными противопоказаниями к ПОАК. В условиях нехватки данных клинических исследований имплантация окклюдера УЛП имеет класс рекомендации IIb у пациентов с противопоказаниями к длительной антикоагуляции [74].

К 2025 году ожидаются результаты РКИ ASAP-TOO, в котором у проводится сравнение имплантации устройства Watchman с монотерапией антиагрегантом или отсутствием терапии у пациентов с противопоказаниями к антикоагулянтам. Вопрос о целесообразности имплантации окклюдеров УЛП у этих пациентов, составляющих наиболее сложную категорию, на данный момент остается открытым.

На сегодняшний день также остаются открытыми вопросы о тактике предоперационной визуализации и анестезиологического пособия во время вмешательства. Стандартной методикой предоперационной визуализации является ЧПЭхоКГ с применением МСКТ в ряде случаев [66]. Однако нет данных о сравнительной эффективности методик с точки зрения улучшения технического и процедурного успеха имплантации окклюдера УЛП. В отношении анестезиологического пособия имеются лишь данные небольших наблюдательных клинических исследований, и сравнительная эффективность и безопасность внутривенной седации и общей анестезии остается неопределенной.

Влияние эндоваскулярной изоляции УЛП с применением окклюдирующих устройств на клиническое течение ФП и ХСН не исследовалось напрямую по твердым конечным точкам. На выборке из 37 пациентов было показано, что имплантация окклюдера приводит к значимому снижению уровня BNP у пациентов с исходным повышением этого маркера. Однако клиническое значение данной динамики остается неопределенным. Считается, что УЛП может участвовать в возникновении и поддержании ФП. В исследовании с участием 92 пациентов механическая изоляция УЛП у пациентов после радиочастотной абляции устья легочных вен приводило к снижению частоты рецидива аритмии. В другом исследовании за год наблюдения имплантация окклюдера не влияла на течение аритмии, а в ранний послеоперационный период увеличивала частоту рецидива. Таким образом данные немногочисленны и противоречивы, требуют дальнейшего изучения в рамках клинических исследований.

Цель и задачи исследования

Цель исследования:

Оценить эффективность и безопасность имплантации устройств, окклюдированных УЛП, и антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной формой ФП с различным риском кровотечений и высоким риском ТЭО в реальной клинической практике.

Задачи исследования:

1. Оценить безопасность и эффективность операции окклюзии УЛП в раннем и отдаленном периоде
2. Определить оптимальный метод визуализации УЛП в рамках предоперационной подготовки перед имплантацией окклюдера УЛП
3. Оценить безопасность умеренной внутривенной седации в качестве метода анестезиологического пособия при имплантации окклюдера УЛП
4. Оценить эффективность и безопасность имплантации окклюдеров УЛП типов Watchman и Amplatzer Amulet в раннем и отдаленном периоде
5. Оценить частоту геморрагических и тромбоэмболических осложнений у пациентов после имплантации окклюдера УЛП, находящихся на различных схемах антитромботической терапии, в раннем и отдаленном периоде
6. Оценить приверженность пациентов к терапии ПОАК и варфарином в течение трех лет наблюдения
7. Сопоставить имплантацию окклюдера УЛП с отсутствием профилактики ТЭО у пациентов с противопоказаниями к продленной антикоагулянтной терапии по частоте геморрагических и тромбоэмболических осложнений в отдаленном периоде
8. Сопоставить имплантацию окклюдера УЛП с приемом ПОАК и с приемом варфарина у пациентов без противопоказаний к продленной антикоагулянтной терапии по частоте геморрагических и тромбоэмболических осложнений в отдаленном периоде
9. Определить влияние имплантации окклюдера УЛП на течение ФП и ХСН в отдаленном периоде

Научная новизна

Впервые было доказано преимущество имплантации окклюдера УЛП при сопоставлении с отсутствием профилактики ТЭО по эффективности и безопасности данных стратегий у пациентов с абсолютными противопоказаниями для приема антикоагулянтов.

Впервые продемонстрировано, что ПОАК в составе АТТ после имплантации окклюдера УЛП Watchman имеет наилучший профиль эффективности и безопасности при сопоставлении со схемами с варфарином и ДАТТ.

Впервые продемонстрировано отсутствие статистически значимых различий по частоте прогноз-определяющих негативных исходов между имплантацией окклюдера УЛП и тремя основными ПОАК, представленными в контрольной группе в равной пропорции.

Впервые была изучена роль имплантации окклюдеров УЛП в отношении вероятности прогрессирования ФП: продемонстрировано отсутствие влияния данного вмешательства на течение ХСН в отдаленном периоде.

Теоретическая и практическая значимость работы

В рамках работы дана оценка эффективности и безопасности профилактики инсульта методом эндоваскулярной изоляции УЛП у пациентов с абсолютными противопоказаниями к применению АКТ. Продемонстрирована эффективность и безопасность данного метода профилактики ТЭО в качестве альтернативы антикоагулянтам с учетом соответствующего желания пациента.

Разработаны оригинальные подходы к предоперационной визуализации УЛП, продемонстрирована практическая применимость внутривенной седации как метода анестезиологического пособия в условиях реальной клинической практики. Выявлены предикторы недостижения процедурного успеха имплантации и тромбоза поверхности окклюдера в отдаленном периоде. Кроме того, в рамках послеоперационного протокола ведения пациентов с имплантированным окклюдером типа Watchman выявлена наиболее эффективная и безопасная схема послеоперационной АТТ.

Изучена безопасность имплантации окклюдера УЛП в отдаленном периоде с применением точной оценки осложнений методом ЧПЭхоКГ в шести контрольных точках. Изучено взаимодействие данного вмешательства с прогрессированием ФП и ХСН в течение трехлетнего периода наблюдения.

Результаты данной работы внедрены в работу ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России в качестве практического протокола к предоперационной подготовке, интра- и послеоперационному ведению пациентов, подвергающихся имплантации окклюдера УЛП.

Методология и методы исследования

В открытое проспективное одноцентровое наблюдательное исследование было включено 379 пациентов с ФП старше 40 лет с высоким риском ТЭО и различным риском геморрагических осложнений, госпитализированных или находившихся на амбулаторном наблюдении на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России с 2011 по 2018 годы.

В рамках исследования сравнивались разные подходы к профилактике ТЭО у пациентов с ФП и высоким риском ТЭО. Исследование состояло из двух основных этапов. На первом этапе пациентам ($n = 120$) имплантировался окклюдер УЛП. Оценивался технический и операционный успех процедуры, ее безопасность, а также внутригоспитальные исходы. Пациенты, которым имплантировался окклюдер УЛП, включались в основную группу (группа окклюдера).

Также параллельно осуществлялся проспективный набор пациентов в группы альтернативного лечения. Среди пациентов, которые не имели противопоказаний к АК, были набраны группы пациентов, принимающих ПОАК ($n = 99$) или варфарин ($n = 100$). А среди пациентов с противопоказаниями к постоянному приему АК, но не подходящих или отказывающихся от установки окклюдера УЛП, была набрана группа пациентов без профилактики ТЭО ($n = 60$).

В рамках второго этапа все пациенты были разделены на две когорты для осуществления проспективного наблюдения за отдаленными клиническими исходами эффективности и безопасности проводимой терапии:

- когорта I – пациенты с противопоказаниями к длительному приему АК (n = 135);
- когорта II – пациенты без противопоказаний к длительному приему АК (n = 244).

Внутри когорты I пациенты после имплантации окклюдера УЛП (основная группа) сопоставлялась по исходам с пациентами без профилактики ТЭО (группа альтернативного лечения), а в рамках когорты II – с пациентами, постоянно принимающими ПОАК любого типа или варфарин (группы альтернативного лечения).

Период наблюдения пациентов в группах составил 3 года. Контрольные точки исследования были запланированы на 45 сутки, через 6 месяцев, 1 год, 2 года и 3 года от имплантации окклюдера УЛП для основной группы или от момента включения для групп альтернативного лечения.

Первичная конечная точка:

- Кумулятивная частота прогноз-определяющих негативных исходов: кумулятивная частота смерти от всех причин + ИИ/ТИА/СЭ + больших и клинически значимых кровотечений по критериям регистра GARFIELD.

Вторичные конечные точки:

- комбинированная конечная точка эффективности: кумулятивная частота смерти от всех причин + частота ИИ/ТИА/СЭ;
- комбинированная конечная точка безопасности: кумулятивная частота больших и клинически значимых кровотечений по критериям регистра GARFIELD;
- осложнения эндоваскулярной изоляции УЛП в госпитальном периоде;
- смертность от всех причин во всех группах в конце общего периода наблюдения;
- сердечно-сосудистая смертность во всех группах в конце общего периода наблюдения;
- кумулятивная частота ИИ, ТИА и СЭ во всех группах в конце общего периода наблюдения;

- частота больших и фатальных кровотечений по критериям регистра GARFIELD;
- кумулятивная частота отдаленных осложнений имплантации окклюдера УЛП (тампонада сердца, повреждения пищевода, тромбоз устройства, инфицирование устройства с развитием эндокардита, эрозия в месте прилегания устройства, клинически значимое стенозирование прилежащих структур сердца, поражение иных структур сердца при миграции устройства, разрушение устройства) в конце общего периода наблюдения;
- прогрессирование ФП (переход из пароксизмальной в персистирующую, длительно персистирующую или постоянную форму) во всех группах в конце общего периода наблюдения;
- частота развития de novo или прогрессирования ХСН у пациентов во всех группах в конце общего периода наблюдения (критерии подробно будут описаны в соответствующем разделе результатов работы);
- балл по шкале Мориски < 6 в группах варфарина и ПОАК через год от момента включения;
- факт самостоятельной отмены АК в группах пациентов, принимающих ПОАК или варфарин, через 45 дней, 6 месяцев, 1 год, 2 года, 3 года с момента включения.

Положения, выносимые на защиту

1. Имплантация окклюдера УЛП является эффективной и безопасной альтернативой ОАК для пациентов, категорически отказывающихся от их постоянного приема.
2. Эндоваскулярная изоляция УЛП является методом выбора профилактики ТЭО для пациентов с наличием абсолютных противопоказаний к постоянному приему ОАК.
3. Использование внутривенной седации в качестве анестезиологического пособия при имплантации окклюдеров УЛП является применимой альтернативой общей анестезии в случае тщательного отбора пациентов.

4. Применение ПОАК эффективно и безопасно в качестве АТТ после имплантации окклюдера УЛП типа Watchman, а также может иметь преимущества при сопоставлении с варфарином и ДАТТ.
5. Окклюдеры УЛП безопасны в течение трех лет после имплантации и их имплантация сопряжена с минимальным риском жизнеугрожающих осложнений, а также не имеет связи с течением ХСН.
6. Эндovasкулярная механическая изоляция УЛП может быть связана с прогрессированием ФП из пароксизмальной в длительно персистирующую и постоянную форму.
7. Приверженность пациентов к ОАК в реальной клинической практике остается относительно низкой даже в условиях тщательного амбулаторного наблюдения.

Степень достоверности и апробация результатов

Материалы работы представлены автором на следующих конференциях:

- Конференция по неотложной кардиологии СФО 2019 г., г. Кемерово
- Научно-практическая конференция «Инсульт и Сердце 2020», г. Москва
- Научно-практическая конференция «Инсульт и Сердце 2021», г. Москва
- АНА Scientific Sessions 2021
- Конференция по неотложной кардиологии ПФО 2022 г., г. Ульяновск
- American College of Cardiology (ACC) 2022 Scientific Session

Публикации

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, из них 12 статей в отечественных журналах, входящих в перечень Высшей Аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 1 статья в отечественном журнале и 1 статья в зарубежном журнале, рецензируемые в международной базе Scopus, 2 тезиса выступлений на международных конференциях, опубликованных в зарубежных журналах первого квартала (Circulation, Journal of the American College of Cardiology).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 261 страницах машинописного текста, состоит из введения, пяти глав, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы, включающего 165 публикаций отечественных и зарубежных авторов. Текст диссертации иллюстрирован 69 таблицами и 37 рисунками

Личный вклад автора

Вклад автора является определяющим и заключается как в выборе темы, постановке цели и задач, так и в непосредственном отборе пациентов, включенных в исследование, в обеспечении анестезиологического пособия, в наблюдении в контрольных точках с выполнением чреспищеводной эхокардиографии, а также в создании базы данных, статистической обработке результатов, анализе и интерпретации полученных данных. Диссертация и автореферат написаны автором лично.

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании Ученого совета НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России 27 июня 2023 года (протокол № 6/409). Диссертация рекомендована к защите.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология фибрилляции предсердий

За последние десятилетия регистрируется неуклонный рост заболеваемости ФП. Согласно Framingham Heart Study по всему миру за 50 лет количество людей с данной аритмией выросло втрое [138] и к 2016 году составило 46,3 млн человек [35]. Эта тенденция поддерживается преимущественно развитыми странами за счет прогрессирующего увеличения средней продолжительности жизни населения. В Соединенных Штатах Америки к 2050 году в сравнении с 2020 годом предполагается увеличение числа людей с ФП на 10 млн [67, 110]. По данным проспективного регистра в Великобритании распространенность ФП соответствует ИМ и превосходит цереброваскулярные заболевания и СН [52].

В упомянутом регистре в Великобритании наблюдалось повышение заболеваемости ФП по мере взросления исследуемой когорты. Пик заболеваемости приходился на возраст 75-79 лет и составил 234,3 и 219,2 на 1000 мужского и женского населения, соответственно [52]. Корреляция между заболеваемостью ФП и общей продолжительностью жизни имеет множество причин, наиболее очевидная из которых – накопление сопутствующих состояний, предрасполагающих к развитию аритмии. Наиболее значимыми немодифицируемыми факторами риска развития ФП, кроме возраста, являются принадлежность к европеоидной расе и мужской пол [52].

Было также выявлено, что встречаемость ФП значимо выше среди пациентов с низким социо-экономическим статусом [52]. Это, в свою очередь, связано с плохим контролем модифицируемых факторов риска (курение, прием алкоголя), а также недостаточной профилактикой и лечением ряда фоновых заболеваний: АГ, СД, СН, ИБС, ХБП, ожирение и синдром обструктивного апноэ сна.

Таким образом, снижение темпов заболеваемости ФП возможно путем раннего выявления и коррекции модифицируемых факторов риска. Однако прирост общей продолжительности жизни в развитых странах, низкий социально-

экономический статус в развивающихся странах на сегодняшний день выступают гарантами увеличения числа людей с данной патологией.

1.2 Тромбоэмболические осложнения при фибрилляции предсердий

Согласно результатам крупного мета-анализа, включившего более 580 тыс. пациентов, ФП была ассоциирована со значимым повышением риска общей (ОР 1,46 [95% ДИ 1,39-1,54]) и сердечно-сосудистой смертности (ОР 2,03 [95% ДИ 1,79-2,30]) [116]. При этом доминирующей причиной смерти являются седечно-сосудистые осложнения (38,5%), среди которых первое место занимает ИИ (7,8%) [97]. Согласно этим данным, профилактика тромботических осложнений, в первую очередь ИИ, является важным фактором снижения летальности при ФП.

По результатам множества исследований, наблюдается высокая ассоциация между ФП и ИИ. Считается, что около 10-12% всех ИИ является следствием ФП. В крупном исследовании после стандартизации групп по таким факторам риска как АГ, СН, ИБС и возраст, риск развития инсульта у пациентов с неклапанной ФП повышен в 5 раз [161]. У пациентов с так называемой клапанной ФП, подразумевающей сочетание аритмии с умеренным/тяжелым стенозом или механическим протезом митрального клапана, риск ишемических цереброваскулярных событий может быть повышен в 17 раз [161]. На сегодняшний день Клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов 2020 года по лечению ФП предложено избегать терминов клапанной и неклапанной фибрилляции предсердий. Тем не менее, наличие факторов, соответствующих клапанной форме ФП, влияет на подбор анти тромботической терапии [74].

1.3 Роль ушка левого предсердия в развитии тромбоэмболических осложнений

Во многом различие в частоте ишемических осложнений при клапанной и неклапанной ФП обусловлено местом образования тромботических масс.

Первичным источником тромбообразования при неклапанной ФП в подавляющем большинстве случаев является УЛП. В исследовании Blackshear et al. среди 222 пациентов с неклапанной ФП и тромбозом левого предсердия по данным чреспищеводной эхокардиографии в 91% случаев тромб локализовался в УЛП [39]. В более современном мета-анализе в 89% случаев участком первичного тромбообразования также выступало УЛП [103]. При клапанной ФП в УЛП формируется около 44% тромбов [103].

Патогенетическая связь тромбоза УЛП и ИИ была продемонстрирована в публикации Parekh et al. С помощью ЧП-ЭхоКГ была зафиксирована миграция тромба из УЛП с развитием клинической и МРТ картины ИИ [120].

Являясь вариантом кардиоэмболического осложнения, в отличие от ИИ сосудистого генеза, ИИ вследствие ФП характеризуется более тяжелым течением, высокой смертностью, и большей степенью инвалидизации. Это прежде всего связано с тем, что крупные тромбы, формирующиеся в УЛП, приводят к окклюзии крупных церебральных артерий, часто фрагментируются, вызывая инсульты с множественными, часто двусторонними очагами повреждения [30, 62].

1.4 Аспекты анатомии ушка левого предсердия и соседствующих структур

1.4.1 Анатомия ушка левого предсердия

Левое предсердие состоит из венозной части, преддверия, ушка и межпредсердной перегородки. В ЛП также выделяют тело, которое представляет собой гладкостенный отдел между венозной частью и преддверием [57]. УЛП представляет собой вытянутый полый отросток, открывающийся в полость ЛП в верхней левой ее части, кверху и кзади соседствующий с устьем верхней левой легочной вены и книзу с кольцом митрального клапана. УЛП в отличие от полости ЛП формируется из первичной предсердной трубки, и за счет гребенчатых мышц отличается выраженной неровностью внутренней архитектоники [47, 102, 153]. Несмотря на широкую вариабельность анатомии в УЛП можно наблюдать три

основные части: устье, шейку и доли. В большинстве случаев УЛП имеет мультилобарное строение [152, 153].

На основании анатомических особенностей строения существует ряд морфологических классификаций УЛП. Актуальной на сегодняшний день является расширенная классификация Veinot et al., включающая четыре основных морфологических типа [153] (Рисунок 1.1):

- «куриное крылышко» имеет выраженный изгиб центральной доли, незначительную выраженность дополнительных долек и умеренную трабекулярность,
- «ветряной носок» с выраженной центральной долей, отсутствием или небольшим количеством дополнительных долей небольшого размера и умеренной трабекулярностью,
- «кактус» имеет менее выраженную центральную долю с большим количеством и выраженностью дополнительных долек, средней трабекулярностью,
- «цветная капуста» с практически полным отсутствием центральной доли, весь объем УЛП представлен дополнительными долями с выраженной трабекулярностью.

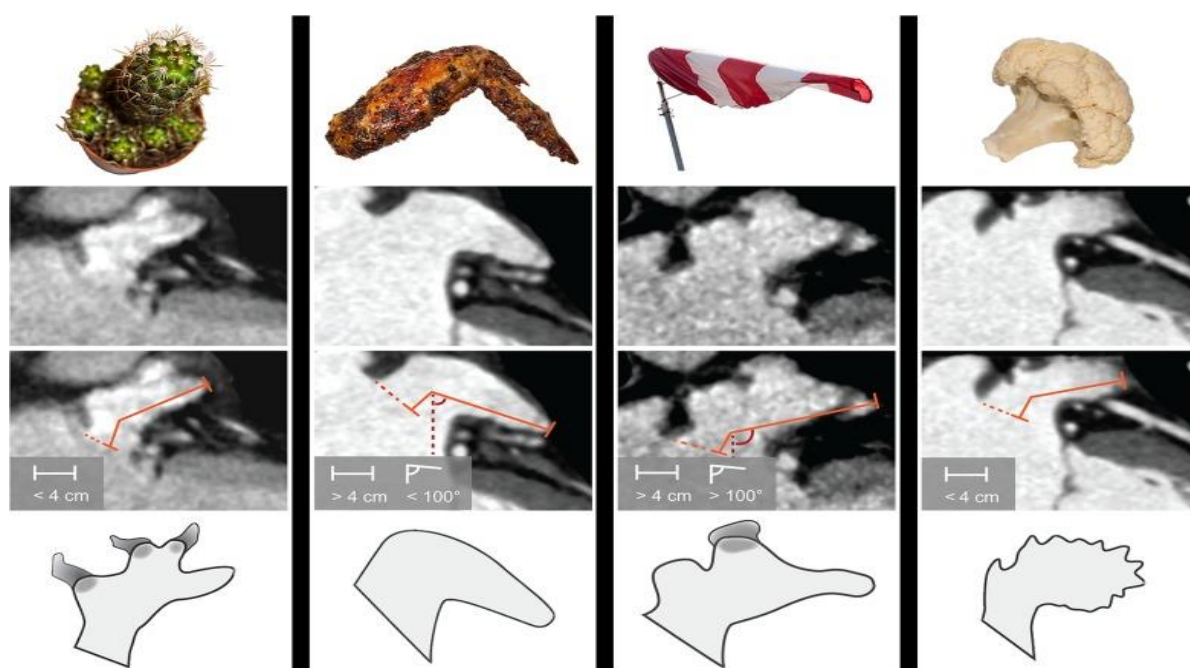


Рисунок 1.1 – Морфологические типы УЛП. [90]

Наибольшую распространенность имеет форма «куриное крылышко» - 48%, форма «кактус» встречается в 30% случаев, «ветряной носок» в 19%, и лишь у 3% людей УЛП имеет форму «цветная капуста» [153].

В многоцентровом ретроспективном исследовании было показано, что риск ИИ/ТИА у пациентов с УЛП формы «куриное крылышко» на 79% ниже (ОШ 0,21 [95% ДИ 0,05-0,91]; $p = 0,036$). В отдельной многофакторной модели в сравнении с формой «куриное крылышко» вероятность ИИ/ТИА была выше при форме «кактус» в 4,08 раз ($p=0,46$), «ветряной носок» в 4,5 раза ($p = 0,038$), «цветная капуста» в 8,0 раз ($p = 0,056$) [58].

Морфологический тип УЛП не является независимым фактором, влияющим на исходы при эндоваскулярной изоляции, тем не менее технические трудности могут быть вызваны рядом анатомических особенностей, требующих уточнения до операции:

- расстояние от устья до проксимального изгиба при морфологическом типе «куриное крылышко»;
- выраженный угол между устьем и шейкой УЛП;
- крупная доля, расположенная близко к устью УЛП;
- эксцентричная форма устья;
- короткая главная доля;
- коническая форма УЛП;
- малое количество трабекул в «зоне посадки» окклюдера;
- экстремально маленький или большой диаметр устья и/или «зоны посадки» [12].

Важное значение в контексте эндоваскулярной изоляции имеет направление средне-дистальной части ушка типа «куриное крылышко»: верхне-переднее (наиболее частый), нижне-переднее (менее частое), ретрофлексное (вверх, вправо и назад) (редкое) [66].

В верхней и задней части устье УЛП граничит с устьем левой верхней легочной вены, нижний край соседствует с кольцом митрального клапана. Пограничная линия между устьем УЛП и левой верхней легочной веной формирует

выраженный выступ в полость ЛП – левый латеральный (или «варфариновый») гребень [46, 47].

Согласно исследованию Wang et al., выделяют 5 форм устья: овальная (68,9%), форма ступни (10%), треугольная (7,7%), форма капли-воды (7,7%), округлая (5,7%) [158]. Было показано, что объем, площадь устья и поверхности УЛП зависят от тяжести течения ФП [51, 144].

1.4.2 Соседствующие анатомические структуры

Осложнения, связанные с повреждением соседних структур, встречаются редко, однако, могут быть фатальными. В литературе есть единичные описания повреждения легочной вены [10, 31], огибающей артерии [85], в систематическом обзоре статей с 2000 по 2019 год представлено три клинических случая, описывающих нарушение функции митрального клапана, связанное с диском окклюдера Amplatzer ACP/Amulet [37, 55, 143, 156]. Перфорация легочной артерии с развитием в большинстве случаев гемодинамического коллапса в упомянутом обзоре наблюдалась чаще, чем повреждение митрального клапана и легочной вены, и составило 8 клинических наблюдений. В 62% случаев осложнение развивалось в первые 24 часа после вмешательства и в 92% случаев ассоциировалось с имплантацией Amplatzer ACP/Amulet. Смертность осложнения составила 40% [143].

Ушко левого предсердия является функционально активным отделом сердца, участвуя в поддержании постоянства внутрисердечной гемодинамики и активно влияет на водно-электролитный обмен [122, 131]. В связи с этим существует мнение, что изоляция УЛП может иметь влияние на течение ФП и сердечной недостаточности.

1.5 Медикаментозная и немедикаментозная профилактика тромботических осложнений при фибрилляции предсердий

1.5.1 Системная антикоагулянтная терапия

Широкое применение ОАК обусловлено наличием доказательной базы на основании крупных исследований, подтверждающих значимое снижение риска ишемического инсульта и системных эмболий в сравнении с плацебо с относительно благоприятным профилем безопасности (частота крупных кровотечений), что позволяет снизить риск сердечно-сосудистой и общей смерти.

Для варфарина в сравнении с плацебо при неклапанной ФП абсолютное снижение риска инсульта при первичной профилактике составила 2,7%/год, вторичной – 8,4%/год. Относительное снижение риска инсульта составило для варфарина 62% (95% ДИ 48%-72%). Отмечалось абсолютное повышение риска внечерепных кровотечений при приеме варфарина на 0,3%/год, относительное повышение риска – 66% (95% ДИ -235%-18%). Частота внутричерепных кровотечений в группе варфарина за весь период наблюдения составила 0,2%. Абсолютное снижение риска смерти от всех причин в группе варфарина в сравнении с плацебо составила 1,6%/год, относительное снижение риска – 26% (95% ДИ 3-43) [72].

ПОАК имеют преимущество перед варфарином в первую очередь по профилю безопасности, даже в случае поддержания оптимального TTR, в частности, по частоте больших кровотечений, в том числе внутричерепных. [165] На сегодняшний день ПОАК назначаются чаще варфарина у пациентов с неклапанной ФП, в то время как варфарин пока незаменим у пациентов с ревматической болезнью митрального клапана и механическими протезами клапанов [92].

Эффективность каждого ПОАК была доказана в сравнении с варфарином в крупных рандомизированных исследованиях: RE-LY для дабигатрана этексилата

(далее – дабигатран), ROCKET-AF для ривароксабана и ARISTOTLE для апиксабана [53, 69, 121].

Все вышеупомянутые исследования были крупномасштабными многоцентровыми проспективными с включением большого количества пациентов (18113 в RE-LY, 14263 в ROCKET-AF и 18201 в ARISTOTLE) [53, 69, 121].

Главной конечной точкой во всех исследованиях была выбрана суммарная частота случаев инсульта и СЭ. Результаты исследований показали, что дабигатран в дозе 110 мг и ривароксабан сопоставимы с варфарином по частоте инсультов и системных эмболий (ОР 0,89 [95% ДИ 0,73-1,09]; $p < 0,001$ для не меньшей эффективности и ОР 0,88 [95% ДИ 0,75-1,03]; $p < 0,001$ для не меньшей эффективности соответственно), в то время как дабигатран в дозе 150 мг и апиксабан превосходят по этому показателю (ОР 0,65 [95% ДИ 0,52-0,81]; $p < 0,001$ и ОР 0,79 [95% ДИ 0,66-0,95]; $p = 0,01$) [53, 69, 121].

В качестве первичной конечной точки безопасности во всех исследованиях была взята частота случаев крупных кровотечений. Анализ полученных данных показал, что прием дабигатрана в дозе 110 мг и апиксабана характеризовался меньшим числом крупных кровотечений (ОР 0,80 [95% ДИ 0,70-0,93]; $p = 0,003$ и ОР 0,69 [95% ДИ 0,60-0,80]; $p < 0,001$) [69], а прием дабигатрана в дозе 150 мг и ривароксабана был сопоставим с приемом варфарина (ОР 0,94 [95% ДИ 0,82-1,08]; $p = 0,41$ и ОР 1,04 [95% ДИ 0,90-2,30]; $p = 0,58$) [53, 121].

Суммарная информация об эффективности и безопасности различных ПОАК представлена в таблице 1.1.

Таблица 1.1 – Эффективность и безопасность используемых в РФ ПОАК по данным основных РКИ [53, 69, 71, 121]

Критерий	Ривароксабан (ROCKET AF)	Апиксабан (ARISTOTLE)	Дабигатран (RE-LY)	
Включено пациентов	14 264	18 201	18 113	
Группа сравнения	Варфарин в стандартной дозе (МНО 2-3)			
Доза, мг	20/15 1 р./сут.	5/2,5 2 р./сут.	110 2 р./сут.	150 2 р./сут.
Включено пациентов с редуцированной дозой	20,7%	4,6%	-	-
Исходы (ПОАК/ варфарин; % в год)				
Общая смертность	-	3,52/3,94; p = 0,047	3,75/4,13; p = 0,13	3,64/4,13; p = 0,051
Сердечно-сосудистая смертность	-	-	2,43/2,69; p = 0,21	2,28/2,69; p = 0,04
Ишемический инсульт	-	0,97/1,05; p = 0,42	1,34/1,20; p = 0,35	0,92/1,20; p = 0,03
ТЭО	1,7/2,2; p = 0,02	1,27/1,60; p = 0,01	1,53/1,69; p = 0,34	1,11/1,69; p <0,001
Большие кровотечения	3,6/3,4; p = 0,58	2,13/3,09; p <0,001	2,92/3,61; p = 0,003	3,40/3,61; p = 0,41
Фатальные кровотечения	0,2/0,5; p = 0,003	(34 против 55 пациентов)	0,19/0,33; p = 0,039	0,23/0,33; p = 0,15
Интракраниальные кровоизлияния	0,5/0,7; p = 0,02	0,33/0,80; p <0,001	0,23/0,76; p <0,001	0,32/0,76; p <0,001
Большие кровотечения ЖКТ	2,0/1,24; p <0,001	0,76/0,86; p = 0,37	1,15/1,07; p = 0,52	1,51/1,23; p = 0,03

Системная антикоагуляция ОАК на сегодняшний день является основой профилактики тромбоэмболических осложнений ФП и должна быть методом выбора у большинства пациентов в отсутствие противопоказаний и ограничений. Согласно рекомендациям ЕОК по лечению пациентов с ФП, а также обновленному экспертному консенсусному документу ЕНРА/ЕАРСИ по катетерным методам окклюзии УЛП, а также Российским клиническим рекомендациям, пациентам с неклапанной ФП, высоким риском тромбоэмболических осложнений, которым возможна длительная терапия ОАК, следует назначать ее, предпочтительнее ПОАК [2, 66, 74].

Однако не всем пациентам с ФП и высоким риском тромбоэмболических осложнений возможно или эффективно проведение системной антикоагуляции.

1.5.2 Противопоказания к системной антикоагулянтной терапии

Для ОАК существует узкий круг абсолютных противопоказаний, включающий активные крупные кровотечения, сопутствующие заболевания, сопровождающиеся высоким риском кровотечений (например, тромбоцитопения 50 , тяжелая анемия <70 г/л на этапе обследования), или недавние кровотечения высокого риска (например, внутримозговое кровотечение) [74].

Кроме этого, в связи с преимущественным выведением ПОАК через почки, отсутствием данных рандомизированных исследований с включением пациентов с тяжелой ХБП применение этих препаратов при СКФ менее 15 (для ривароксабана, апиксабана) или 30 (для дабигатрана) мл/мин/1,73м² абсолютно противопоказано [74].

Согласно обновленному экспертному консенсусному документу EHRA/EAPCI по катетерным методам окклюзии УЛП, пациентам с неклапанной ФП, высоким риском тромбоэмболических осложнений ($CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ (мужчины) и ≥ 3 (женщины)) и абсолютными противопоказаниями к длительной ОАК имплантация окклюдера УЛП должна быть рассмотрена, если есть возможность назначить монотерапию антиагрегантом на минимальный срок до 2-4 недель [66].

Среди относительных противопоказаний для продолжительного приема ОАК наибольшее значение имеет повышенный риск геморрагических осложнений. Наиболее сложными для ведения являются пациенты, у которых по мнению врача риск геморрагических осложнений и неблагоприятных исходов вследствие этих осложнений может превысить потенциальную пользу от назначения ОАК, а устранение источника кровотечения невозможно или затруднительно. Именно этим пациентам чаще всего выбирают альтернативные, в том числе эндоваскулярные, методы профилактики тромбоэмболических осложнений [66].

Летальность пациентов на ОАК с внутримозговым кровотечением достигает 40-50%. Наиболее высокий риск летального исхода среди пациентов старше 75 лет, с анамнезом инсульта и дополнительной антиагрегантной терапией [73].

Оптимальными кандидатами для имплантации эндоваскулярного окклюдера УЛП с целью отмены или снижения интенсивности антитромботической поддержки являются пациенты с высоким риском повторных внутричерепных кровотечений, когда источник кровотечения не может быть устранен. Следует также учитывать альтернативные состояния, при которых ликвидация источника кровотечения не представляется возможной. Среди них тяжелые заболевания мелких сосудов с большим количеством кортикальных микрокровоотечений и амилоидная ангиопатия [59, 66].

Летальность при крупных кровотечениях из ЖКТ значимо ниже и составляет 2-3%. При этом, за исключением аписабана, ПОАК ассоциированы с большей частотой ЖКК в сравнении с варфарином [53, 69, 101, 121]. Логика клинических рассуждений в случае ЖКК у пациентов, которым требуется продленная ОАК, схожа с таковой при внутричерепных кровотечениях: необходимо приложить все усилия для ликвидации источника кровотечения, и, если это невозможно, рассмотреть альтернативные методы профилактики тромботических осложнений [59, 66].

У пациентов с терминальной ХБП применение различных ПОАК ограничено значениями СКФ 15 и 30 мл/мин/1,73м² [74]. Что касается варфарина, согласно результату крупного мета-анализа, включившего данные более 11000 пациентов на терапии, системная антикоагуляция у пациентов с терминальной ХБП не влияет на риск ишемического инсульта (ОР 1,12 [95% ДИ 0,69–1,82]; $p = 0,65$) в то время как значимо повышает риск крупных кровотечений (ОР 1,30 [95% ДИ 1,08–1,56]; $p = 0,005$) [56]. Учитывая тот факт, что ХБП является также фактором риска тромботических осложнений, отсутствие медикаментозной профилактики у этих пациентов не является рациональным. Имплантация устройств для эндоваскулярной окклюзии УЛП с последующим коротким курсом антиагрегантной терапии может выступать хорошей альтернативой при терминальной ХБП [59, 66].

У пожилых людей, пациентов с болезнью Паркинсона, эпилепсией или другими дегенеративными заболеваниями мозга, моторными нарушениями, а

также у спортсменов риск кровотечений теоретически может повышаться вследствие падений. По мнению авторов рекомендаций ЕОК, наличие в анамнезе падений не является независимым предиктором риска кровотечений у пациентов на терапии ОАК [74]. Согласно результатам модельного исследования, необходимо 295 падений в год, чтобы нивелировать пользу от ОАК в снижении частоты ишемических событий [154]. Тем не менее, при сочетании падений в анамнезе с дополнительными факторами риска кровотечений применение эндоваскулярных методов профилактики тромбоэмболических осложнений ФП может быть оправдано.

Также ряд онкологических заболеваний могут быть сопряжены как с повышенным риском кровотечений, так и с повышенным риском тромбообразования на фоне АКТ [100].

Согласно рекомендациям ЕОК по лечению пациентов с ФП, а также обновленному экспертному консенсусному документу EHRA/EAPCI по катетерным методам окклюзии УЛП, пациентам с неклапанной ФП и повышенным риском геморрагических осложнений на фоне длительной терапии ОАК следует провести индивидуальную сравнительную оценку риска и пользы между длительной терапией ОАК и эндоваскулярной окклюзией УЛП. Имплантация окклюдера УЛП в этой группе пациентов может быть рассмотрена [2, 66, 74].

1.5.3 Ограничения системной антикоагуляции

Приверженность

Согласно данным ВОЗ, терапевтическая приверженность – это степень соответствия поведения человека рекомендациям медицинского работника. В 2003 году ВОЗ сообщила, что в развивающихся странах около 50% пациентов с хроническими заболеваниями не принимают прописанные им препараты [49].

Приверженность к варфарину была описана в систематическом обзоре 2021 года, включившем 19 исследований. По его результатам, приверженность колебалась от 13,3 до 83,3 % [154]. Согласно данным другой работы, в которую был

включен 6321 пациент с неклапанной ФП, которому назначалась терапия варфарином, абсолютная приверженность составила 66,9%. Процент приверженности к варфарину был статистически значимо ниже по сравнению с ПОАК ($p < 0,0001$) [142].

Прием фиксированных доз и отсутствие необходимости мониторинга являются основными преимуществами ПОАК перед АВК, повышающими приверженность. Особенно удобным для пациентов является однократный прием ривароксабана, который повышает приверженность в сравнении с двукратным приемом апиксабана и дабигатрана [43]. Однако благодаря их преимуществам частота амбулаторных посещений и контроль за режимом терапии снижаются, в то время как погрешности в приеме ПОАК имеют большое значение в связи с коротким периодом полувыведения.

В рандомизированных клинических исследованиях 3 фазы, изучающих применение прямых ОАК у пациентов с ФП, описана частота прекращения приема ПОАК варьирует в пределах 18-35%, при этом развитие серьезных побочных эффектов, как причина отмены препарата, фигурирует лишь в меньшинстве случаев [127]. Согласно данным крупного регистра реальной клинической практики, включившего более 500 000 пациентов с ФП, каждый третий пациент привержен к терапии прямыми ОАК менее 80% времени наблюдения [119].

Оценка приверженности к терапии ПОАК и ее факторов в российской популяции проводилась в исследовании Научного медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины «АНТЕЙ». В работу было включен 201 пациент (118 мужчин) из регистра ПРОСПЕКТ. По результатам исследования через 6 месяцев 16,5% пациентов были полностью не привержены. Через год доля не приверженных пациентов снизилась до 7,6%. Не было выявлено статистически значимых различий между уровнями приверженности к каждому конкретному ПОАК [9].

Согласно актуальным рекомендациям, низкая приверженность к приему ОАК может быть основанием для рассмотрения имплантации окклюдера УЛП [66]. Однако, если сам пациент не озвучивает отказ от терапии, прогнозирование низкой

приверженности довольно затруднительно. В исследованиях наиболее распространенными факторами, снижающими приверженность к ОАК, выступали инсульт и кровотечение в анамнезе, депрессия, деменция, пожилой возраст и молодой возраст, трудовая занятость [32, 61, 80, 135, 147].

Согласно обновленному экспертному консенсусному документу EHRA/EAPCI по катетерным методам окклюзии УЛП, пациенту с неклапанной ФП, высоким риском тромбоэмболических осложнений, без противопоказаний к длительной терапии ОАК, необходимо провести персональную детализированную разъяснительную беседу о том, что согласно имеющимся данным длительная терапия ОАК является предпочтительной стратегией профилактики [66].

Пациентам с высоким риском тромбоэмболических событий, которые отказываются от приема ОАК после разъяснительной беседы, имплантация окклюдера УЛП может быть рассмотрена [66].

У пациентов с документированным отсутствием приверженности к терапии ОАК имплантация окклюдера УЛП может быть рассмотрена в качестве терапевтической альтернативы после попыток скорректировать причины низкой приверженности [66].

У пациентов, которые против хронического приема препаратов, имплантация окклюдера УЛП не является равнозначной по эффективности альтернативой длительному приему ОАК и не должна проводиться [66].

Поддержание МНО

В регистре, включившем более 5000 пациентов с ФП на терапии варфарином, лишь 59% всех измерений МНО было в диапазоне 2-3, среднее значение и медиана TTR составили $65\% \pm 20\%$ и 68% (ИКР 53%-79%). Значительно ниже TTR была у пациентов с дисфункцией почек, тяжелой сердечной недостаточностью, старческой астенией, высоким риском кровотечений ($p < 0,0001$) [126]. Согласно рекомендациям ЕОК при недостижении целевого показателя МНО показан перевод пациента на терапию ПОАК [74]. Однако, как было сказано выше, не всем пациентам возможно назначение ПОАК, а высокая стоимость может ограничить приверженность к терапии [133]. В обновленном экспертном консенсусном

документе EHRA/EAPCI по катетерным методам окклюзии УЛП нет конкретных рекомендаций по имплантации окклюдера УЛП пациентам с нецелевыми показателями TTR на терапии варфарином [66].

Тромбоэмболические осложнения на фоне ОАК

У ряда пациентов с ФП, несмотря на высокую приверженность и целевые значения TTR при приеме варфарина, наблюдаются тромбоэмболические осложнения. В мета-анализ семи проспективных исследований были включены 5413 пациентов с ФП и ишемическими событиями головного мозга на фоне проводимой ОАК (антагонистом витамина К или прямым ОАК) и без проводимой антикоагуляции. Было показано, что у пациентов с развитием острого ИИ на фоне проводимой терапии риск развития повторного события был значимо выше в сравнении с пациентами без исходной терапии ОАК и ИИ (ОР 1,6 [95% ДИ 1,2–2,3]; $p = 0,005$), несмотря на равную степень риска по шкале CHA₂DS₂-VASc в обеих группах ($p = 0,103$). При этом смена одного ОАК на другой не снижала риск развития повторного события (ОР 1,2 [95% ДИ 0,7–2,1]; $p = 0,415$) [141].

Согласно современным рекомендациям, имплантация окклюдера УЛП у таких пациентов является потенциальной альтернативой, но не существует достаточных доказательных данных для формулирования конкретных рекомендаций (Таблица 1.2) [66].

Таблица 1.2 – Рекомендации по эндоваскулярной изоляции УЛП у пациентов с неклапанной ФП и повышенным риском тромбоэмболических осложнений в соответствии с консенсусным документом EHRA/EAPCI [66]

Категория пациентов	Рекомендация	Класс рекомендации
Без ограничений к длительной терапии ОАК	Следует назначать ОАК, предпочтительнее ПОАК	Следует рассмотреть
	Необходимо провести персональную детализированную разъяснительную беседу о том, что согласно имеющимся данным длительная терапия ОАК является предпочтительной стратегией профилактики	Следует рассмотреть

Продолжение таблицы 1.2

Отказ пациента от длительной терапии ОАК	Имплантация окклюдера УЛП может быть рассмотрена	Можно рассмотреть
Документированное отсутствие приверженности к терапии ОАК	Имплантация окклюдера УЛП может быть рассмотрена в качестве терапевтической альтернативы после попыток скорректировать причины отсутствия приверженности	Можно рассмотреть
Отказ от хронического приема любых препаратов	Имплантация окклюдера УЛП не является равнозначной по эффективности альтернативой длительному приему ОАК и не должна проводиться	Не следует проводить
Абсолютные противопоказания к длительной терапии ОАК и CHA2DS2-VASc ≥ 2 (мужчины) и ≥ 3 (женщины)	Имплантация окклюдера УЛП может быть рассмотрена, если есть возможность назначить монотерапию антиагрегантом на минимальный срок до 2-4 недель	Следует рассмотреть
Повышенный риск геморрагических осложнений на фоне длительной терапии ОАК	Следует провести индивидуальную сравнительную оценку риска и пользы между длительной терапией ОАК и эндоваскулярной окклюзией УЛП	Следует рассмотреть
	Пациентам с повышенным риском геморрагических осложнений на фоне длительной ОАК имплантация окклюдера УЛП может быть рассмотрена	Можно рассмотреть
Нецелевые значения TTR на фоне терапии варфарином	Рекомендаций нет	
Неэффективность длительной терапии ОАК	Рекомендаций нет	
Электрическая изоляция УЛП	Рекомендаций нет	

1.5.4 Эндоваскулярные устройства для изоляции ушка левого предсердия

Создание устройств для эндоваскулярной окклюзии УЛП стало следствием поиска альтернативных методов профилактики ишемических инсультов и системных тромбоэмболий у пациентов с ФП, которым длительная терапия ОАК невозможна, неэффективна или небезопасна.

Суть метода заключается в анатомической изоляции УЛП от полости левого предсердия, с целью профилактики формирования и миграции тромбов в системное сосудистое русло [66]. Существуют полностью чрескожные эндоваскулярные устройства для окклюзии УЛП (Watchman, Watchman FLX, Amplatzer ACP/Amulet) и комбинированное устройство, требующее одновременно чрескожного эндоваскулярного и трансторакального доступов (LARIAT) [24, 66]. В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрированы и используются только два из них – Watchman (Boston Scientific, Нэтвик, Массачусетс, США) и Amplatzer Amulet (Abbott, St Jude Medical, Плимут, Массачусетс, США).

Среди требований к эндоваскулярным устройствам наибольшее значение имеют их адаптированность под различные анатомические варианты УЛП, низкая частота осложнений, связанных с процедурой, низкая тромбогенность самого окклюдера и возможность полной изоляции УЛП от системной циркуляции без резидуального (остаточного) потока [6, 66].

Устройство Watchman представляет собой 10-стержневой полусферический саморасширяющийся нитиноловый каркас, с проксимальной стороны на 50% покрытый проницаемой полиэтилентерефталатной мембраны толщиной 160 мкм. Размер окклюдера определяется его наиболее широкой проксимальной частью: 21, 24, 27, 30 и 33 мм. Длина устройства Watchman практически равна его диаметру. Дистальная часть открытая (концы стержней заканчиваются свободными концами) и содержит 10 крючков в один ряд для активной фиксации. Для достижения оптимальной фиксации и изоляции УЛП размер устройства должен быть больше максимального диаметра «зоны посадки» УЛП на 8-20%. Устройство Watchman используется для окклюзии УЛП шириной от 17 до 30 мм. К применению FDA США устройство Watchman было одобрено в 2015 году. В Европе устройство получило одобрение гораздо раньше – еще в 2005 году [24, 66].

В 2019 году в Европе и в 2020 году в США была одобрена к применению вторая усовершенствованная модификация Watchman FLX. Отличается устройство большим размахом в размерной линейке (21-33 мм), меньшей длиной,

что позволяет проводить изоляцию УЛП большего диаметра и меньшей глубины. В отличие от первого поколения, каркас состоит из 18 стержней, не имеющих свободных концов в дистальной части, что снижает риск перфорации. Крючки располагаются в два ряда для лучшей фиксации [24, 66].

Устройство Amplatzer также представлено двумя вариантами устройств: первая версия АСР и вторая усовершенствованная Amulet. Эти устройства не получили одобрения в США ввиду отсутствия РКИ, однако, в 2008 и 2013 году, соответственно, одобрены и широко имплантируются в Европе и России.

В этих устройствах реализован принцип детской пустышки: окклюдер состоит из двух частей – тела, непосредственно имплантируемого в область шейки, и связанного с ним диска, покрывающего устье УЛП. Как и Watchman окклюдер Amulet образован из саморасширяющегося нитинолового каркаса, диск покрыт мембраной из полиэстера. Длина устройства значительно меньше его ширины, что позволяет имплантировать окклюдер в УЛП с более сложной анатомией (например, резкий ранний проксимальный изгиб). Тело устройства должно располагаться на глубине около 10 мм, а диск покрывать устье УЛП со стороны полости предсердия. Размер устройства определяется его телом и находится в пределах 16-34 мм в 8 модификациях, что позволяет закрывать УЛП шириной от 11 до 31 мм в «зоне посадки». Диск устройства на 2-3 мм отступает от его тела, а ширина больше на 6-7 мм [24, 66].

1.5.5 Антитромботическая терапия после вмешательства

Назначение антитромботических препаратов после имплантации окклюдера направлено на снижение риска формирования тромбов на поверхности устройства до его полной эндотелизации. Завершенные на сегодняшний день РКИ по имплантации окклюдера Watchman включали пациентов без противопоказаний к терапии ОАК, у которых терапия варфарином и антиагрегантами назначалась на сравнительно долгий период после вмешательства [75, 129].

Однако в реальной клинической практике в подавляющем большинстве случаев окклюдеры УЛП Watchman и Amplatzer имплантируются пациентам, которым противопоказана длительная терапия ОАК вследствие высокого риска кровотечений [40, 64, 95, 149, 150]. В проспективных наблюдательных исследованиях с применением устройства Amplatzer и впоследствии Watchman режим антитромботической терапии без ОАК показал свою состоятельность.

В современной практике режим антитромботической терапии зависит от типа имплантированного устройства, результатов постоперационной визуализации (наличие тромбоза устройства, резидуального сброса) и характеристик пациента (риск кровотечений) (Таблица 1.3) [66].

Таблица 1.3 – Антитромботическая терапия до и после имплантации окклюдера УЛП в соответствии с консенсусным документом EHRA/EAPCI [66]

Рекомендация	Класс рекомендации
Ацетилсалициловая кислота в нагрузочной дозе 300-500 мг до процедуры, если не на постоянной терапии	Следует проводить
Ацетилсалициловая кислота 75-325 мг/день на неопределенно долгий срок после процедуры	Следует проводить
Антикоагуляция НФГ (до или сразу после пункции МПП) во время процедуры с достижением АВС >250с	Следует проводить
Варфарин (МНО 2-3) на 45 дней после имплантации окклюдера WATCHMAN, далее клопидогрел на 6 месяцев (после отмены варфарина) у пациентов с низким риском кровотечения. У пациентов с высоким риском кровотечений назначение ОАК не показано.	Следует проводить
ПОАК является возможной альтернативой варфарину после имплантации WATCHMAN	Можно проводить
После имплантации WATCHMAN у пациентов, которым невозможна терапия ОАК, ДАТТ с назначением клопидогрела 75 мг/день на 1-6 месяцев после процедуры (нагрузочная доза 300-600 мг до процедуры, если не на постоянной терапии)	Можно проводить
После имплантации AMPLATZER Cardiac Plug или Amulet, ДАТТ с назначением клопидогрела 75 мг/день на 1-6 месяцев после процедуры (нагрузочная доза 300-600 мг до процедуры, если не на постоянной терапии)	Можно проводить
Другие варианты, которые могут быть рассмотрены в каждом конкретном клиническом случае, включают монотерапию антиагрегантом (ацетилсалициловая кислота или клопидогрел) на короткий срок при одобрении консилиума	Можно проводить

Наиболее простой группой в отношении выбора АТТ после имплантации являются пациенты с низким риском кровотечений. Согласно протоколу исследований PROTECT AF и PREVAIL, где имплантация Watchman проводилась пациентам без противопоказаний к варфарину, в послеоперационный период показан прием варфарина с поддержанием МНО 2-3 на срок до 45 дней или до достижения адекватной окклюзии (резидуальный сброс менее 5 мм) в сочетании с ацетилсалициловой кислотой 75 мг в день, далее ДАТТ аспирином 75 мг и клопидогрелом 75 мг в день с момента прекращения антикоагулянта до 6 месяцев от процедуры. После отмены клопидогрела показана монотерапия аспирином в дозе 325 мг на неопределенно долгий срок [75, 129].

В случае, когда окклюдер Watchman имплантируется у пациента с высоким риском кровотечений, антикоагулянтное сопровождение может ухудшить прогноз. На сегодняшний день нет данных РКИ в этой популяции пациентов. В недавнем проспективном нерандомизированном исследовании ASAP пациентам с невозможностью назначения варфарина после имплантации Watchman проводилась ДАТТ (аспирин и клопидогрел) на срок до 6 месяцев и далее аспирин на неопределенно долгий срок. Было показано, что частота ишемического инсульта была даже ниже, чем в исследовании PROTECT AF – 1,7%/год против 2,2%/год [128, 129].

В раннем исследовании по имплантации окклюдеров АСР с ссылкой на режим АТТ при имплантации окклюдеров МПП Amplatzer предложена тактика ДАТТ без антикоагулянтной поддержки после имплантации окклюдера УЛП. В проспективном наблюдательном исследовании у пациентов, которым имплантировался АСР и преимущественно проводилась монотерапия аспирином (63,7%) или ДАТТ аспирином и клопидогрелом (18,9%), риск тромботических событий снизился на 59% (2,3%/год) от прогнозируемого по шкале CHA₂DS₂-VASc в популяции пациентов с высоким риском [150].

В крупном регистре по имплантации Amplatzer Amulet были продемонстрированы схожие результаты – снижение риска на 57% (2,9 %/год). Большинство пациентов находилось на ДАТТ аспирином и клопидогрелом (57,6%),

доля пациентов на ОАК была минимальной, как и в предшествующем исследовании. Сравнение частоты тромботических событий в группах с различной антитромботической терапией не проводилось ввиду небольшого количества пациентов [95].

1.5.6 Доказательная база по применению устройства Watchman

Watchman является единственным эндоваскулярным устройством для изоляции УЛП, изученным в рамках РКИ: PROTECT AF и PREVAIL. Эти исследования сравнивали эффективность и безопасность имплантации окклюдера Watchman первого поколения с длительной терапией варфарином у пациентов с ФП [75, 129].

Результаты первого РКИ по применению устройств для эндоваскулярной окклюзии УЛП PROTECT AF были опубликованы в 2012 году. Исследование включало пациентов с неклапанной ФП, имеющих хотя бы один дополнительный фактор риска тромбоэмболических осложнений (по шкале CHADS2 1 и более баллов) и не имеющих противопоказания к системной антикоагуляции варфарином. Имплантировались только устройства Watchman [129].

Исследование являлось многоцентровым (59 клиник), рандомизированным (2:1), не ослепленным. С 2005 по 2008 годы в исследование вошло 707 пациентов, которые были рандомизированы в группы имплантации окклюдера ($n = 463$) или продленной терапии варфарином с поддержанием МНО 2-3 ($n = 244$) в сочетании 2:1. Период наблюдения составил 4 года и продлился до октября 2012 года. В группе окклюдера пациентам назначался варфарин на срок до 45 дней в комбинации с аспирином, далее ДАТТ аспирином и клопидогрелом в течение 6 месяцев и терапия аспирином на неопределенно долгий срок [129].

Исследование было построено по дизайну не уступающей эффективности. В композитную конечную точку по эффективности вошли инсульт, системная эмболия и сердечно-сосудистая/неуточненная смерть, анализ проводился по принципу intention-to-treat [129].

За 3,8 лет наблюдения (2621 пациенто-лет) в группе окклюдера наблюдалось 39 исходов у 463 пациентов (8,4%) с частотой событий 2,3 за 100 пациенто-лет, в группе варфарина 34 исхода у 244 пациентов (13,9%) с частотой событий 3,8 за 100 пациенто-лет (ОР 0,60 [95% ДИ 0,41-1,05]). Согласно чему были достигнуты критерии не уступающей эффективности с более низкой в группе окклюдера частотой сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин. То есть отмечалось достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности и общей смертности в группе устройства Watchman. В основном выявленные преимущества были достигнуты за счет более «легких» пациентов с CHADS2 =1, для которых назначение антикоагулянтов не являлось обязательным [129].

Успех имплантации устройства составил 91%. Частота комбинированной конечной точки по безопасности (кровотечений и осложнений имплантации) была достоверно выше в группе Watchman (ОР 1,53 [95% ДИ 0,95-2,70]). Отмечалась довольно высокая частота процедурных осложнений: значимый выпот в полость перикарда 4,8%, ишемический инсульт, связанный с процедурой 1,1%, эмболизация устройства 0,6%. При этом частота геморрагических инсультов была значительно ниже в группе инвазивного лечения (ОР 0,23 [95% ДИ 0,04-0,79]). Начиная со вторых суток, в группе устройства Watchman зарегистрировано значительно меньше кровотечений, чем в группе контроля [129].

Таким образом, превосходство окклюдера над варфарином в исследовании PROTECT AF было достигнуто вследствие более низкой частоты геморрагических инсультов и сердечно-сосудистой/неуточненной смерти. Однако эти результаты подверглись обоснованной критике, которая отражена в тексте консенсусного документа EHRA/EAPCI [66]. По данным исследования, снижение риска геморрагического инсульта в группе окклюдера составило 85% (0,2% в группе Watchman и 1,1% в группе варфарина) [129]. Однако, частота геморрагического инсульта у пациентов на терапии варфарином в крупных исследованиях с участием более 38000 человек варьировала в пределах 0,36-0,5% [53-55,102-104]. Кроме того, по данным независимого аудита FDA было выявлено, что у 5 пациентов, которым выставлен диагноз геморрагического инсульта в группе варфарина, была выявлена

субдуральная гематома после падения, один пациент не принимал варфарин на момент внутричерепного кровотечения, а 3 пациентам в группе Watchman с субдуральной гематомой после падения такой диагноз не выставлялся [1].

Также остаются сомнения относительно репрезентативности данных о значимом снижении сердечно-сосудистой/неуточненной смертности в группе Watchman на 60% (1.0% против 2,4%) [129]. Частота таких исходов у пациентов с соответствующим баллом по шкале CHA2DS2-VASc в более крупных исследованиях была значимо выше (2,7% в RELY и 1,8% в ARISTOTLE), чем в группе WATCHMAN исследования PROTECT AF (1,0%) [53, 69, 121].

В связи с этими ограничениями, а также высокой частотой осложнений процедуры в исследовании PROTECT AF с целью дополнительной оценки безопасности вмешательства было инициировано исследование PREVAIL [75]. В него было включено 407 пациентов с неклапанной ФП, баллом CHADS2 2, без противопоказаний к системной антикоагуляции варфарином с рандомизацией на имплантацию Watchman (n = 269) или длительную терапию варфарином (n = 138) в режиме 2:1. Антитромботическая терапия была идентичной исследованию PROTECT AF. Длительность наблюдения составила 18 месяцев. Исследование также было спланировано по дизайну не уступающей эффективности по двум комбинированным точкам эффективности и одной по безопасности [75].

По первой комбинированной конечной точке эффективности (инсульт, системная эмболия, сердечно-сосудистая/неуточненная смерть) критериев не уступающей эффективности достигнуто не было (ОР 1,07 [95% ДИ 0,57-1,89]). В то же время, по второй комбинированной конечной точке эффективности (инсульт или системная эмболия 7 дней после процедуры) были достигнуты критерии не уступающей эффективности (РР 0,0053 [95% ДИ: -0.0190-0.0273]). Ранние события по безопасности в группе Watchman наблюдались в 2.2% случаев, что значимо ниже, чем в PROTECT AF. Успешно окклюдер был имплантирован в 95,1% случаев. В сравнении с PROTECT AF частота выпота в полость перикарда, требующая хирургического вмешательства или перикардиоцентеза, снизилась с 1,6% до 0,4% (p = 0,027) и с 2,9% до 1,5% (p = 0,36), соответственно [75].

Данные пятилетнего наблюдения пациентов из исследований PROTЕСТ AF и PREVAIL были включены в мета-анализ. Устройство Watchman оказалось не уступающим по эффективности по отношению к варфарину по комбинированной конечной точке (инсульт, системная эмболия, сердечно-сосудистая/неопределенная смерть) (OR 0,820; $p = 0,27$) и по всем инсультам и системным эмболиям (OR 0,961; $p = 0,87$). Частота ишемического инсульта/системных эмболий была выше в группе Watchman, но не достигла статистической значимости (OR 1,71; $p = 0,080$). У окклюдера наблюдалось преимущество по частоте геморрагического инсульта, инвалидизирующего/фатального инсульта, сердечно-сосудистой/неуточненной смерти, смерти от всех причин и крупным кровотечениям, не связанным с процедурой (OR 0,20; $p = 0,0022$; OR 0,45; $p = 0,03$; OR 0,59; $p = 0,027$; OR 0,73; $p = 0,035$; OR 0,48; $p = 0,0003$, соответственно). Однако небольшое число наблюдений и высокая гетерогенность ограничивают результаты мета-анализа [75].

При субанализе 1114 пациентов из исследований PROTЕСТ AF и PREVAIL с наблюдением в среднем в течение 3,1 лет было выявлено, что общая частота кровотечений не отличалась в группе варфарина и окклюдера. Сопоставимость групп была в первую очередь следствием перипроцедурных кровотечений. Однако после завершения курса антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии у пациентов с окклюдером наблюдалось значительное снижение частоты тяжелых кровотечений [130]. В современной практике, согласно данным регистров, у пациентов с исходно высоким риском кровотечений используется менее интенсивная перипроцедурная антикоагулянтная и антиагрегантная тактика, и поэтому наблюдается меньшая частота кровотечений, связанных с процедурой в сравнении с PROTЕСТ AF.

С целью дальнейшего изучения безопасности и эффективности устройств Watchman FDA было инициировано два регистра CAP и CAP2, включивших данные 5-летнего наблюдения 566 и 578 пациентов. Были включены пациенты из групп имплантации окклюдеров соответствующих РКИ и дополнительные пациенты, набираемые в проспективном режиме [77].

В регистре CAP средняя продолжительность наблюдения составила 50,1 месяцев (2293 пациенто-лет), а в CAP2 – 50,3 (2227 пациенто-лет). Оценивалась первичная комPOSITE конечная точка эффективности (инсульт, системная эмболия, сердечная сосудистая/неуточненная смерть) и безопасности (любое жизнеугрожающее состояние, включая эмболизацию устройства, кровотечения, в том числе в полость перикарда, требующие вмешательства, внутричерепные кровотечения, ЖКК, требующие гемотрансфузии, и любые кровотечения, ассоциированные с устройством и процедурой, требующие хирургического вмешательства) [77].

Величина относительного снижения частот ишемического инсульта в сравнении с ожидаемой по шкале CHA₂DS₂-VASc составила 78% (4,56 на 100 пациенто-лет абсолютного снижения) и 69% (4,7 на 100 пациенто-лет абсолютного снижения) в регистрах CAP и CAP2. Частота крупных кровотечений в регистре CAP составила 13,3% (4,0% на пациенто-лет), что оказалось выше, чем в группах варфарина исследований PROTЕСТ AF (11,9%) и PREVAIL (10,1%). Частота геморрагического инсульта была наименьшей в сравнении с существующими результатами имеющихся исследований (0,17 и 0,09 за 100 пациенто-лет в CAP и CAP2, соответственно). Среди крупных кровотечений наиболее часто встречалось ЖКК (5,8%). Частота осложнений процедуры была ниже, чем в соответствующих исследованиях, несмотря на более высокий в среднем риск среди пациентов в регистрах [77].

Большим ограничением перечисленных РКИ является отсутствие в них пациентов, которым имплантация окклюдера проводилась в связи с невозможностью применения оральных антикоагулянтов. Поэтому FDA устройство Watchman одобрено только пациентам без противопоказаний к системной антикоагуляции, но у которых по каким-то причинам альтернативный метод профилактики предпочтительнее.

Существует ряд регистров с данными относительно применения окклюдера Watchman у пациентов с противопоказаниями к системной антикоагуляции. Так в проспективный, многоцентровой, нерандомизированный регистр ASAP включили

150 пациентов с неклапанной ФП, баллом по шкале CHADS2 1 и более и невозможностью проводить терапию варфарином (в 93% случаев вследствие геморрагических осложнений в анамнезе) [128]. Средняя продолжительность наблюдения составила $14,4 \pm 8,6$ месяцев. Имплантация окклюдера сопровождалась ДАТТ ей аспирином и клопидогелом в течение 6 месяцев. Частота ишемического инсульта и системных эмболий составила 2,3% в год, геморрагического инсульта – 0,6% в год, что не превышает значения из исследований PROTECT AF и PREVAIL [75, 128, 129]. Прогнозируемая частота ишемического инсульта в год по шкале CHADS2 для данной группы пациентов была значимо выше (7,3%) в сравнении с полученной в исследовании [128].

К марту 2025 года ожидаются результаты РКИ ASAP-TOO (NCT02928497), в котором проводится сравнение имплантации устройства WATCHMAN с монотерапией антиагрегантом и отсутствием терапии у пациентов с противопоказаниями к антикоагулянтам.

Одним из наиболее крупных регистров по имплантации WATCHMAN является проспективный, многоцентровой, наблюдательный регистр EWOLUTION, двухлетние результаты которого были опубликованы в 2019 Году [40, 149]. В регистр вошло 1020 пациентов, средний балл по шкале CHA2DS2-VASc ($4,5 \pm 1,6$) и HAS-BLED ($2,3 \pm 1,2$) был выше в сравнении с PROTECT AF и PREVAIL. Среди них у 72% пациентов системная антикоагуляция была невозможна. Антитромботическая стратегия после имплантации была крайне вариабельной: ДАТТ 60%, варфарин 16%, ПОАК 11%, монотерапия антиагрегантом 7%, отсутствие антитромботических препаратов 6%. Ко второму году наблюдений 85% пациентов получали монотерапию антиагрегантом или не получали терапию вовсе [40, 149].

Несмотря на такие отклонения от рекомендуемой производителем тактики антитромботической терапии, частота ишемического инсульта во всей когорте составила 1,3 %/год, а частота событий в комбинированной конечной точке (ИИ, ТИА, СЭ) составила 2 %/год (83% и 80% снижение от ожидаемого на фоне отсутствия лечения, соответственно) [40, 149]. Интересно, что эти результаты

соответствуют совместным данным, представленным в исследованиях PROTECT AF и PREVAIL в группе окклюдера со стандартной антитромботической терапией после имплантации (ишемический инсульт/системная тромбоэмболия – 1,7%, ишемический инсульт – 1,6%) [75, 129].

Несмотря на менее интенсивную антитромботическую терапию в регистре EWOLUTION, частота тромбоза устройства составила 4,1% (медиана наблюдения – 54 дня, ИКР 42-111 дней), что довольно близко к частоте этого осложнения у пациентов, вошедших в исследования с применением варфарина и ДАТТ после имплантации (PROTECT AF, PREVAIL, CAP и CAP2) [40, 77, 149]. Однако в группе назначения варфарина после имплантации наблюдалась тенденция в сторону уменьшения частоты тромбоза устройства (0,8% на варфарине, 4,8% на ПОАК, 4,9% на ДАТТ) [149]. Согласно данным EWOLUTION тромбоз устройства не был фактором риска развития инсульта и системных эмболий (1,7% против 2,2%, $p = 0,8$) [40, 149]. Однако этот факт противоречит данным других исследований, о которых говорилось выше.

В регистре EWOLUTION частота крупных кровотечений составила 2,7%, что соответствует снижению на 46% в сравнении с историческими данными среди пациентов, принимающих варфарин [40, 149]. Частота крупных кровотечений в группах ранней (105 дней) и поздней (105 дней) отмены ДАТТ после псевдорандомизации составила 1,1% и 3,5%. При этом, значимой разницы по комбинированной точке ИИ/СЭ/ТИА, тромбоз устройства значимой разницы в группах не наблюдалось (3,9% и 3,7%). Хотя данный анализ не показал статистической разницы ($p = 0,122$), более короткий курс ДАТТ так же безопасен, как и продленный, и может быть использован с целью минимизации снижения геморрагических осложнений [40, 149].

Позднее были опубликованы результаты проспективного регистра, инициированного после одобрения FDA устройства Watchman, что подразумевало присутствие клинического специалиста FDA при имплантации и более пристальный контроль за сбором клинических данных. Всего в регистр вошло 3822 пациента, которым устройство Watchman в более, чем 50% случаев

имплантировалось операторами без предшествующего опыта имплантации данного окклюдера [64].

В 95,6% случаев устройство было имплантировано успешно. Частота перипроцедурных осложнений была низкой: 1,02% перикардальный выпот, требующий вмешательства, 0,08% инсульт, 0,24% эмболизация устройства. Относительно более высокая частота перикардального выпота в данном регистре в США в сравнении с европейским регистром EWOLUTION может быть следствием меньшего опыта операторов в сравнении с клиниками Европы, где WATCHMAN был одобрен раньше [64].

Средняя продолжительность процедуры составила 50 минут (от 10 до 210 мин), в среднем на процедуру было израсходовано 1,38 окклюдеров (от 1 до 6), частично перепозиционирование устройства требовалось в 23% случаев (среднее число перепозиционирований 1,49). Чаще всего использовались окклюдеры размером 27 мм (32,7%), а средняя величина компрессии составила 21%, что несколько выше рекомендуемой [64].

1.5.7 Доказательная база по применению устройства Amplatzer Cardiac Plug и Amulet

Устройство Amplatzer обеих модификаций не исследовалось в рамках РКИ. Данные относительно эффективности и безопасности устройств этого семейства взяты из проспективных регистров и наблюдательных исследований.

В наиболее крупном регистре по применению устройства первой генерации – АСР – собраны данные 1047 пациентов, проспективно включенных в период с 2008 по 2013 год в 22 центрах Европы с последующим ретроспективным анализом [150]. Средний балл по шкале CHADS-VASc составил $4,5 \pm 1,6$ (ожидаемая годовая частота тромбоемболических событий 5,7%). Средний балл по шкале HAS-BLED составил $3,1 \pm 1,2$ (ожидаемая годовая частота крупных кровотечений $5,4\% \pm 3,8\%$). Противопоказания к системной антикоагуляции не были критерием исключения. Наоборот, большей части пациентов имплантация окклюдера проводилась в связи

ее с невозможностью. Распределение показаний к окклюзии УЛП по частоте в регистре было следующим: 47% - крупное кровотечение в анамнезе, 35% - высокий риск кровотечения, 22% - коронарное стентирование с необходимостью тройной антитромботической терапии, 17% - межлекарственные взаимодействия, 16% - ишемический инсульт на фоне варфарина, 15% - малое кровотечение в анамнезе, 14% - болезнь почек или печени, 9% - лабильное МНО, 8% - риск падений [150].

Успешная имплантация была проведена в 97,3% случаев. Полная окклюзия по результатам длительного наблюдения была достигнута у 98,1% пациентов. Большинство пациентов находились на монотерапии аспирином (63,7%) и ДАТТ (аспирин + клопидогрел) (18,9%) на момент последнего осмотра. Частота перипроцедурных осложнений составила 4,97% ($n = 52/1047$). Среди них наиболее часто встречалась тампонада перикарда (1,24%) и другие крупные кровотечения (1,24%), среди которых чаще – осложнения со стороны бедренной артерии [150].

Длительность наблюдения составила в среднем 13 месяцев (интерквартильный интервал 6-25 месяцев), что составило 1349 пациенто-лет. Частота системных тромбоэмболических осложнений в год (с учетом перипроцедурных) составила 2,3 %/год, что соответствует относительному снижению риска на 59,1%. Из них частота инсульта за весь период наблюдения составил 0,9%. Частота крупных кровотечений в год (с учетом перипроцедурных) составила 2,1 %/год, что соответствует относительному снижению риска на 61,0% [150].

Также был проведен сравнительный субанализ популяции пациентов, находящихся на момент последнего осмотра на монотерапии аспирином ($n = 627$) и другой антитромботической терапии ($n = 374$). Исходные характеристики в группах были схожими за исключением превалирования коронарной болезни сердца и ЧКВ в анамнезе во второй группе. Относительное снижение риска ишемического инсульта и крупных кровотечений было значимо выше в группе монотерапии аспирином (74,6% против 23,6%, $p = 0,05$, 76,5% против 16,5%, $p = 0,001$, соответственно). Лучший профиль по эффективности объяснялся большей частотой перипроцедурного инсульта в группе более интенсивной терапии [150].

Таким образом, регистр показал, что устройство АСР позволяет добиться высокой частоты успешных имплантаций. Это вероятно связано с дизайном устройства, подходящего даже для УЛП сложной анатомической конфигурации. Тем не менее, частота осложнений процедуры была сопоставима с таковой в других исследованиях. Наиболее ценным итогом этого регистра стало то, что устройство АСР может эффективно применяться с целью снижения тромбоэмболического риска у пациентов, которым антикоагулянтная терапия невозможна. Менее агрессивная антитромботическая терапия в сравнении с исследованиями с имплантацией окклюдера Watchman сопровождается сопоставимым профилем эффективности и снижает частоту крупных кровотечений у данных пациентов [5]. Однако стоит учитывать, что данному исследованию присущи все ограничения, характерные для регистра.

Исследование второй генерации устройства Amplatzer Amulet также ограничилось проспективным регистром клинической практики [95]. В нем были проанализированы данные 1088 пациентов, включенные в период с 2015 по 2016 год в 61 центре Европы с последующим ретроспективным анализом. Средний балл по шкале CHADS-VASc составил $4,2 \pm 1,6$ (ожидаемая годовая частота тромбоэмболических событий 6,7%). Средний балл по шкале HAS-BLED составил $3,3 \pm 1,1$ (ожидаемая годовая частота крупных кровотечений 6,7%). В регистре, как и в случае устройства АСР, большинству пациентов имплантировался окклюдер УЛП в связи с невозможностью проведения системной антикоагуляции. Большинство пациентов были выписаны на монотерапии антиагрегантом (80,1%), частота применения ОАК составляла 6%, 5,7% и 6% на период наблюдения 1-3 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев, соответственно. За период наблюдения, более того, наблюдался прирост доли пациентов без какой-либо антитромботической терапии: 7,5% к первому месяцу, 14,5% к 6 месяцам и 18,9% к 12 месяцам после вмешательства [95].

В 99% случаев окклюдер был успешно имплантирован. Полная окклюзия или незначительный параокклюдерный сброс к третьему месяцу наблюдались у 98,4% пациентов [95].

Средняя годовая частота ишемического инсульта была 2,9%/год, что составило 57% относительного снижения риска. Средняя годовая частота крупных кровотечений была 10,3 %/год, при этом частота крупных кровотечений, которые по мнению авторов были ассоциированы с вмешательством составила 3,2%/год. Величина относительного снижения риска крупных кровотечений в сравнении с ожидаемой в исследовании не представлена, однако, сказано, что медиана и среднее значение по HAS-BLED было выше, чем, например, в регистре EWOLUTION. При этом четкой статистически значимой ассоциации между режимом антитромботической терапии и частотой крупных кровотечений за 12 месяцев наблюдения не выявлено [95].

В одном из исследований был проведен ретроспективный анализ пациентов с ФП и перенесенным внутричерепным кровоизлиянием. Методом псевдорандомизации проведено сравнение 151 пациентов, которым проводилась имплантация окклюдера Amplatzer Cardiac Plug или AMULET, с сопоставимой группой, включившей 151 пациента, получавшего длительную терапию варфарином. Частота комбинированной конечной точки (смерть от всех причин, ишемический инсульт и крупные кровотечения) в группе окклюдера была значимо ниже ((событий/1000 лет [95% ДИ]: 53,3 [44,3-64,1] против 366,7 [298,2-450,9]; ОР 0,16 [0,07-0,37]) [114]. Таким образом, эндоваскулярная окклюзия УЛП у пациентов с анамнезом ВЧК позволяет добиться лучшего прогноза в сравнении с варфарином. Эти данные стали основой для инициации РКИ STROKECLOSE (NCT02830152) с включением таких пациентов.

Наблюдательное исследование с историческим контролем с использованием данных пациентов из мультицентрового проспективного регистра Amplatzer Cardiac Plug проанализировало субпопуляцию больных с ФП и анамнезом ЖКК, которым имплантировалось устройство. Период наблюдения в среднем составил 1,3 года, частота перипроцедурных кровотечений была выше при наличии анамнеза ЖКК (4,0 против 0,8%, $p=0,001$), однако, средняя частота крупных кровотечений за год наблюдения составила 4,6%, что составило 20,1% относительного снижения в соответствии со шкалой HAS-BLED. Годовая частота инсульта/ТИА и крупных

кровотечений составили 2,1% (61,4% относительного снижения в соответствии со шкалой CHADS-VASc) [98].

В одном из исследований был проведен субанализ данных пациентов с ХБП, вошедших в регистр по имплантации окклюдера АСР. Средний период наблюдения составил 498 дней (1319 пациенто/лет). У пациентов с ХБП в сравнении с пациентами без нарушения экскреторной функции почек риск как по шкале CHADS-VASc, так и HAS-BLED был значимо выше ($n = 375$, CHA₂DS₂-VASc: $4,9 \pm 1,5$, HAS-BLED: $3,4 \pm 1,3$, $n = 639$, CHA₂DS₂-VASc: $4,2 \pm 1,6$, HAS-BLED: $2,9 \pm 1,2$; $p = 0,001$ для обоих) [86].

Согласно результатам анализа, относительное снижение риска инсульта/ТИА в год у пациентов с ХБП оставалось высоким и не уступало от группы пациентов без ХБП (60% и 62%, соответственно). Частота крупных кровотечений в группе пациентов с ХБП составила 3% при ожидаемой по шкале HAS-BLED 6,5% (относительное снижение риска на 54%). Относительное снижение риска по крупным кровотечениям в группах пациентов различных стадий ХБП не уступало группе пациентов без ХБП (54% и 64%, соответственно). Это было достигнуто преимущественно благодаря низкой частоте антикоагулянтной поддержки после вмешательства: к завершению наблюдения только 3,7% пациентов с ХБП получали терапию антикоагулянтам, 82% были на монотерапии аспирином [86].

В других исследованиях было показано, что пациенты с тяжелой и терминальной ХБП были подвержены повышенному риску кровотечений при терапии варфарином [56]. Пациенты с СКФ менее 30 мл/мин/1,73м² вовсе исключались из исследований 3 фазы по применению ПОАК – RELY, ROCKET, ARISTOTLE [53, 69, 121]. В связи с этим снижение риска кровотечений при сохраняющейся эффективности при имплантации Amplatzer у пациентов с ХБП может служить основанием для выбора хирургической тактики. Однако в отсутствие данных РКИ необходим индивидуальный подбор пациентов с ХБП на имплантацию окклюдера с учетом индивидуальных рисков, в том числе ухудшения почечной функции на фоне введения контрастных препаратов и анестезии.

1.5.8 Сравнение типов окклюдеров

Каждому типу окклюдеров присущи свои технические особенности, описанные выше, и выбор того или иного устройства в реальной практике не регламентирован. Рандомизированные исследования, сравнивающие два типа устройств, к настоящему времени отсутствуют. Некоторую информацию удастся почерпнуть из серий небольших наблюдательных исследований и регистров [21, 22].

В метаанализе Basu Ray I. Et al. были обобщены результаты 6 небольших наблюдательных исследований (614 пациентов суммарно), сравнивающих ACP/Amulet и WATCHMAN. Оба устройства продемонстрировали сопоставимую эффективность и безопасность [13, 34].

Ledwoch et al провели прямое сравнение двух устройств, используя данные проспективного многоцентрового регистра LAARGE, включающего 641 пациента из 38 центров. Показатель технического успеха был ниже у Watchman (96% против 99%, $p=0,007$) [13, 96].

Частота основных перипроцедурных осложнений (3,6% WATCHMAN против 4,7% ACP/Amulet, $p=0,55$) и частота лика (ПОК вследствие неполной окклюзии УЛП) на момент завершения операции не отличались между группами. По совокупному показателю смертности или инсульта в течение одного года наблюдения, а также совокупному показателю смертности, инсульта или системной эмболии также не было значимой разницы [13, 96].

Российский национальный проспективный мультицентровый регистр включил 200 пациентов среднего возраста $66,8 \pm 7,8$ лет, с медианой 4 и 3 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED, соответственно. Первичной конечной точкой безопасности были неблагоприятные сердечно-сосудистые события, ассоциированные с вмешательством. Конечной точкой эффективности были тромбоемболические события, 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 антитромбоцитарной терапии была сопоставима между группами ($p = 0,054$) [7, 13].

1.5.9 Эндоваскулярная окклюзия ушка левого предсердия против терапии прямыми оральными антикоагулянтами

В 2020 году были опубликованы данные рандомизированного исследования PRAGUE-17, в котором эндоваскулярное закрытие УЛП ($n = 201$) сравнивалось с длительной терапией ПОАК ($n = 201$). Включались пациенты с неклапанной ФП, которым была показана терапия ОАК, имеющим в анамнезе кровотечения, требующие вмешательства, кардиоэмболические осложнения на фоне ОАК и/или высокий тромботический риск по CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 и кровотечений по HAS-BLED 2. Средняя длительность наблюдений составила 19,9 месяцев [118].

Комбинированная первичная конечная точка включала инсульт, ТИА, системные эмболии, сердечно-сосудистую смерть, крупные и клинически значимые кровотечения, осложнения, связанные с устройством/процедурой. Имплантировались устройства Amplatzer Amulet (61,3%, $n = 111/181$), Watchman и Watchman FLX (38,7%, $n = 70/181$). В группе ПОАК апиксабан применялся в 95,5% случаев ($n = 192/201$). Исследование построено по принципу не уступающей эффективности [118].

Первичная конечная точка была достигнута у 35 пациентов в группе окклюдеров УЛП (10,99 на 100 пациенто-лет) и у 41 пациента в группе ПОАК (13,42 на 100 пациенто-лет) Таким образом окклюдер оказался не хуже ПОАК по комбинированной конечной точке (ОР 0,84 [95% ДИ 0,53-1,31]; $p = 0,44$). Между

группами не было различий в частоте развития инсульта/ТИА (ОР 1,00 [95% ДИ 0,40-2,51]), крупных/клинически значимых кровотечений (ОР: 0,81 [95% ДИ 0,44-1,52]), сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,75 [95% ДИ 0,34-1,62]) [118].

Таким образом, в представленном исследовании имплантация окклюдеров УЛП оказалась не хуже длительной терапии ПОАК у пациентов с неклапанной ФП при сочетании высокого риска тромботических и геморрагических осложнений.

1.6 Технические аспекты эндоваскулярной изоляции ушка левого предсердия

1.6.1 Операционная техника

Доступ осуществляется с помощью пункции бедренной вены, предпочтительнее правой, с флюороскопической или прямой УЗИ навигацией.

Следующим крупным этапом вмешательства является пункция межпредсердной перегородки. Пункция МПП должна осуществляться строго в пределах овальной ямки.

В случае передне-верхней ориентации УЛП (наиболее частый вариант) пункция МПП в области задне-нижней части овальной ямки позволяет добиться оптимального направления системы доставки. При более редкой ретрофлексной ориентации УЛП пункция в средней и передней области может быть более предпочтительной, однако, может повышать риск перфорации. Навигация транссептальной пункции осуществляется с помощью ЧПЭхоКГ в бикавальной проекции и по короткой оси [66].

С помощью флюороскопии при контрастировании УЛП выполняют измерения, выбирают максимальные значения. В некоторых случаях после волномической нагрузки размеры устья УЛП могут увеличиться на 2 см, а периметр и площадь УЛП на 4% и 8%, соответственно [25, 68].

Подбор размера окклюдера осуществляют по специальной таблице производителя, ориентированной на значения 2D-ЧПЭхоКГ. Однако в случае выраженной овальной формы можно пользоваться расчетным значением среднего

диаметра или периметра по данным КТ [66]. Необходимо придерживаться минимальной степени компрессии 8% и стремиться к значению 20%, если позволяет глубина УЛП [66].

Ввиду низких потоковых характеристик в левом предсердии у пациентов с ФП и тромбогенности внутрисердечных устройств, важно введение нефракционированного гепарина (70-100 Ед/кг) для поддержания активированного времени свертывания более 250 сек к моменту выполнения транссептальной пункции [66].

Для оценки позиционирования окклюдера используют так называемые PASS-критерии. Максимально допустимая ширина ПОК (между устройством и стенкой УЛП) 5 мм для Watchman и 3 мм для Amplatzer Amulet [12, 66].

1.6.2 Осложнения, связанные с процедурой эндоваскулярной изоляции ушка левого предсердия

В крупном регистре NCDR LAAO, включившем 38158 пациентов, которым имплантировалось устройство Watchman, частота крупных сосудистых осложнений, куда входили окклюзия сосуда в месте доступа, периферическая эмболия, диссекция и/или артериовенозная фистула, составила 0,15% ($n = 57 / 38158$). В регистре Amplatzer, куда вошло значительно меньше пациентов ($n = 1088$), всего у 15 пациентов наблюдались крупные сосудистые осложнения места доступа, что составило 0,01% от общего числа наблюдений. Это вряд ли свидетельствует о большей безопасности устройства Amulet относительно частоты осложнений места доступа, скорее является следствием малой выборки.

В Мюнхенском согласительном документе 2016 года дано определение успешности процедуры окклюзии УЛП. Технический успех – это сочетание изоляции УЛП, отсутствия осложнений, связанных с устройством, отсутствия параокклюдерного потока более 5 мм по результатам цветового доплеровского исследования. Процедурный успех – это сочетание технического успеха с

отсутствием осложнений, связанных с процедурой (за исключением неосложненной (малой) эмболизации устройства) [151].

Технический успех процедуры имплантации Watchman в современных регистрах, включивших большое количество пациентов, достигает значений более 98% (98,3% – NCDR LAAO, 98,5% – EWOLUTION) [64, 149], что выше, чем в исследовании PROTECT-AF (90,9%) [129]. Это различие, прежде всего, связано с накоплением опыта специалистов. Уже в более поздних исследованиях PREVAIL и PRAGUE-17 (Watchman и Amplatzer) успешная имплантация наблюдалась у 95,1% и 96,8% пациентов, соответственно [75, 118]. Технический успех в регистре, где изучались пациенты с Amplatzer Amulet, составил 99%, что соответствует результатам других публикаций, в том числе с использованием ранней генерации устройства Amplatzer – Cardiac Plug [95, 150].

В регистре NCDR LAAO одним из наиболее частых осложнений в общей группе пациентов являлся гемоперикард, требующий вмешательства – 1,39% (n = 528/38158), из них с развитием тампонады – 0,86%, без тампонады – 0,29%, требующий открытого вмешательства – 0,24%. В тексте исследования нет данных о том, какой этап операции чаще всего приводил к перфорации, однако наибольшая частота выпота в полость перикарда (8%), в том числе с развитием тампонады полости перикарда (4,31%) наблюдалась в группе пациентов, у которых операция была прервана. Согласно определению прерванной операции в этом исследовании (операция завершена после осуществления центрального венозного доступа, но до того, как окклюдер полностью развернут) чаще всего перфорация миокарда, видимо, была осложнением пункции МПП или проведения системы доставки, а не повреждения стенки УЛП вследствие имплантации устройства [64].

В регистре Amplatzer острый выпот в полость перикарда наблюдался у 6 пациентов (0,55%), тампонада у 9 пациентов (0,83%), что соответствует данным из регистра NCDR по Watchman [64, 95]. В ранних исследованиях, например в PROTECT AF, частота значимого выпота (увеличивающего время госпитализации или провоцирующего гемодинамику) достигала 4,8% (n = 22/463) [129]. При анализе данных исследования было показано, что в большинстве случаев выпота в

перикард непосредственная причина не идентифицирована и может быть связана с этапами раскрытия окклюдера, манипуляциями доставочной системой или проводника в полости УЛП, пункцией МПП. Такая динамика частоты осложнений в исследованиях и регистрах свидетельствует о том, что с накоплением опыта специалистов процедура становится безопаснее.

Перипроцедурный инсульт, связанный с имплантацией окклюдера УЛП, является редким осложнением, и даже в таких ранних исследованиях, как PROTECT AF и PREVAIL его частота была низкой и составила 1,1% и 0,7%, соответственно. Все случаи ишемического инсульта были связаны с аэроэмболией. Частота эмболизации устройства также была невелика и составила 0,4% и 0,7%, соответственно. В регистре ACP частота перипроцедурного инсульта составила 0,86%, эмболизации устройства – 0,96% [75, 129].

1.6.3 Резидуальный сброс

Резидуальный поток в УЛП может реализовываться в двух вариантах: поток через окклюдер вследствие неполной эндотелизации и ПОК [66]. ПОК является результатом неполного примыкания окклюдера к стенке УЛП в области зоны посадки вследствие несоответствия размера или формы УЛП и устройства или вследствие имплантации окклюдера не по основной оси УЛП (так называемая имплантация off-axis – вне оси). Последний сценарий чаще всего встречается при ушках с дополнительными крупными долями [66].

Согласно данным исследований по результатам ЧПЭхоКГ у около 30-40% пациентов после имплантации окклюдера в течение 12 месяцев регистрируется ПОК разной степени выраженности. По результатам КТ с контрастированием частота может достигать до 50-60% [38, 70, 136].

В первых исследованиях по окклюдеру Watchman значимой считалась утечка диаметром 5 мм и более по данным цветового доплеровского картирования с помощью ЧП-ЭхоКГ с пределом Найквиста 25 см/с [75, 129]. Согласно этому определению, частота значимой утечки в регистре EWOLUTION не превышает 1%,

в регистре Amplatzer ACP не более 0,6%, для устройства Amulet частота утечки более 3 мм наблюдалась в 1,8% случаев, а более 5 мм не наблюдалась вовсе [95, 149, 150].

С целью определения влияния ПОК на композитную конечную точку эффективности (инсульт, системная эмболия, сердечно-сосудистая смертность) был проведен субанализ пациентов из исследования PROTECT AF. Утечка по тяжести была разделена на 3 степени (1 мм, 1-3 мм, 3 мм). До 32% пациентов имели ту или иную степень утечки к 12 месяцам от момента имплантации окклюдера. В сравнении с пациентами, у которых была достигнута полная окклюзия УЛП, ОШ 0,85 (95% ДИ: 0,11-6,40), 0,83 (95% ДИ: 0,33-2,09) и 0,48 (95% ДИ: 0,11-2,09) для небольшой, средней и крупной утечек, соответственно ($p = 0,798$). При этом не было разницы по композитной конечной точке эффективности у пациентов без утечки, которым терапия варфарином была отменена, и с утечкой, которым продолжалась антикоагулянтная терапия: 0,63 (95% ДИ: 0,14-2,71; $p = 0,530$) [91].

Несмотря на отсутствие достоверных данных о влиянии ПОК на частоту неблагоприятных событий, в клинической практике считается, что полная окклюзия предпочтительнее. Это основано на мнении, что ПОК позволяет тромботическим массам из УЛП свободно мигрировать в системное русло, кроме того, активный поток мимо окклюдера может препятствовать полной эндотелизации поверхности устройства, что способствует тромбозу устройства, который в свою очередь может повышать риск эмболических событий [113].

1.6.4 Тромбоз поверхности окклюдера

Тромбоз устройства является следствием формирования тромботических масс на поверхности окклюдера вследствие ее неполной эндотелизации. Разделяют факторы риска тромбоза устройства, связанные с пациентом (низкая ФВ ЛЖ, низкая приверженность к антитромботической терапии, курение, СЭЖ, тромбоемболии в анамнезе) и вмешательством (слишком глубокое позиционирование, неполная окклюзия УЛП)[66].

При анализе данных 1739 пациентов из групп имплантации окклюдеров Watchman из исследований PROTECT-AF, PREVAIL, и регистров CAP и CAP2 (7159 пациенто-лет наблюдения), тромбоз поверхности устройства наблюдался у 65 пациентов (3,74%). Частота ишемического инсульта и системных эмболий была выше у пациентов с тромбозом устройства (6,28 против 1,65 на 100 пациенто-лет, скорректированное ОР 3,22; 95% ДИ 1,90-5,45; $p < 0,001$). Авторы исследования признаются, что небольшое количество пациентов не позволяет судить о влиянии различных режимов АТТ на частоту развития тромбоза устройства [60].

По результатам субанализа данных регистра по имплантации окклюдера Amplatzer Amulet, включившего 1078 пациентов с периодом наблюдения 1 год (985 пациенто-лет), частота тромбоза устройства составила 1,7 %/год (18 тромбозов устройства у 17 пациентов). У 82% пациентов с тромбозом устройства левый латеральный гребень не был покрыт диском устройства. У большинства этих пациентов тромб формировался в нетрабекулярной области устья УЛП между гребнем легочной вены и верхней частью диска окклюдера. Пациенты с тромбозом устройства имели повышенный риск ИИ или ТИА (ОР 5,27; 95% ДИ 1,58-17,55; $p = 0,007$). Кроме этого, с пограничной степенью статистической значимости, широкое устье УЛП выступило предиктором тромбоза устройства (ОР 1,09; 95% ДИ 1,00-1,19; $p = 0,04$) [29].

В мета-анализе, куда в основном вошли данные из многоцентровых и одноцентровых регистров и серий клинических наблюдений, общая частота тромбоза устройства составила 3,9% (82/2118). Частота тромбоза устройства к 6 месяцам наблюдения была сопоставима в группах окклюдеров Watchman и Amplatzer ACP/Amulet (2,0 против 2,6%, соответственно, $p = 0,60$) [99].

Таким образом, по данным литературы тромбоз поверхности устройства является относительно редким осложнением для всех типов устройств, при этом значимо повышает риск тромбоемболических событий. Связь частоты тромбоза устройства с режимом антитромботической терапии до конца не изучена.

1.7 Аспекты анестезиологического пособия

Выполнение имплантации окклюдера УЛП в большинстве центров стандартно проводится под общей анестезией, т.к. вмешательство требует контроля с помощью ЧПЭхоКГ визуализации с интубацией пищевода. Предполагается, что общая анестезия, несмотря на сопряженные с ее проведением дополнительные риски для пациента, создает оперирующей бригаде необходимые для работы условия тем, что предотвращает незапланированные движения пациента на операционном столе во время критических моментов имплантации, а у пациента устраняет сопутствующий вмешательству и длительной ЧПЭхоКГ дискомфорт.

Однако данная анестезиологическая стратегия не является единственно возможной, и в ряде центров установка окклюдера УЛП проводится в условиях сочетанной местной анестезии и внутривенной седации [124]. Плюсами этого метода является возможность избежать интубации трахеи и введения сильных седативных препаратов и анестетиков и связанных с этим рисков, а также возможность контактировать с пациентом в случае необходимости.

Крупные рандомизированные исследования по оценке эффективности и безопасности имплантации окклюдеров УЛП в условиях внутривенной седации вместо ОА отсутствуют, но имеется ряд небольших клинических исследований, продемонстрировавших положительные результаты по данной теме.

Также был проведен субанализ проспективного нерандомизированного обсервационного исследования Amplatzer Amulet Occluder Observational Study, целью которого была оценка безопасности и эффективности эндоваскулярного закрытия УЛП в условиях внутривенной седации по сравнению с ОА [124]. В него вошло 949 пациентов с неклапанной ФП, поделенных на две группы: внутривенная седация (607 человек) и ОА (342 человека). Технический успех был достигнут в 99% случаев в обеих группах, отмечено 9 неудачных попыток: 6 в группе ОА и 3 в группе седации. Длительность процедуры (ОА: 35 ± 22 мин против седации: 27 ± 19 мин, $p < 0,001$) и количество использованного контраста (ОА: 105 ± 81 мл против

седации: 86 ± 66 мл, $p < 0,001$) отличались в пользу группы внутривенной седации. Длительность пребывания в стационаре была статистически значимо короче в группе ОА (ОА: $2,3 \pm 3,9$ дней против седации: $1,7 \pm 4,3$ дней, $p < 0,001$). Частота ранних (≤ 24 ч) серьезных неблагоприятных событий не отличалась в обеих группах (ОА: 4,1% против седации: 4,4%, $p = 0,867$). Общее количество серьезных неблагоприятных событий в течение наблюдения (≤ 7 дней) было количественно выше, но статистически незначимо в группе седации (ОА: 4,9% против седации: 7,6%, $p = 0,114$). По мнению авторов, это могло быть связано с преимущественно более сложной морфологией УЛП в группе седации (УЛП по типу куриного крыла ОА: 39% против седации: 51%, $p < 0,001$) [124].

Еще одно псевдорандомизированное обсервационное исследование с включением 311 человек (196 в группе внутривенной седации и 115 в группе ОА) также подтвердило эффективность и безопасность использования внутривенной седации при закрытии УЛП [88].

1.8 Аспекты предоперационной визуализации

Выбор размера и позиции установки окклюдера, а также выявление противопоказаний, осуществляются на основании предоперационной визуализации методами ЧПЭхоКГ и/или компьютерной томографии (КТ) [83].

В современной практике ЧПЭхоКГ является наиболее доступным методом предоперационной визуализации, а МСКТ традиционно выступает методом второй линии и применяется в случае противопоказаний или неопределенных результатах ультразвукового исследования [66]. Однако высокая точность изображений, полученных с помощью трехмерной МСКТ, и оператор-независимая интерпретация результатов с применением стандартизированных протоколов повысило значимость данного исследования за последние годы.

Задачами предоперационной визуализации являются исключение тромбоза полости УЛП, определение анатомии УЛП, исключение клапанных и структурных

аномалий, наличие аневризмы межпредсердной перегородки, ее истончения, перикардального выпота [66].

При измерениях учитываются максимальные размеры, полученные в различных срезах. Подбор размера по результатам измерений проводится в соответствии с рекомендациями производителей, представленными в инструкциях к устройствам [66]. Устройство Amplatzer может быть имплантировано при диаметре «зоны посадки» от 11 до 31 мм, в то время как Watchman доступен при диаметре от 17 мм [66].

В одном из исследований данные о наличии или отсутствии тромбоза ЛП и/или УЛП у 213 пациентов с ревматическим пороком митрального клапана, полученные с помощью ЧПЭхоКГ были верифицированы с помощью прямой визуализации в ходе оперативного вмешательства, выполненного в течение трех дней с момента ультразвукового исследования. Специфичность ЧПЭхоКГ составила 100%, чувствительность 93,3%, отрицательная и положительная прогностические ценности 98,9% и 100%, соответственно [83]. В аналогичном исследовании среди 231 пациента чувствительность составила 100%, специфичность 99%, в то время как положительная прогностическая ценность лишь 86% [104]. По другим данным чувствительность и специфичность ЧПЭхоКГ составила 92% и 98% [8].

СЭК высокой степени в полости УЛП и/или выраженная трабекулярность ее стенки затрудняют визуализацию тромба и потенциально могут приводить к повышению частоты ложноположительных и неопределенных результатов. По результатам исследований, ЧПЭхоКГ в режиме 2D не позволяет исключить тромбоз УЛП у каждого десятого пациента [145]. Кроме этого, стандартный протокол визуализации в двухмерном режиме не всегда позволяет оценить сложную анатомию и определить точные размеры УЛП, что затрудняет предоперационное планирование.

3D-ЧПЭхоКГ имеет определенные преимущества перед 2D режимом. В одном из исследований 104 пациентам было последовательно выполнено 2D- и 3D-ЧПЭхоКГ. У 12 (11,5%) пациентов результат 2D-ЧПЭхоКГ относительно тромбоза

УЛП был неопределенным. Режим 3D позволил исключить или подтвердить тромбоз у 10 и 1 пациентов этой группы, соответственно (91,7%). Одному пациенту было выполнено МСКТ с контрастированием в связи с неопределенным результатом 3D ультразвукового исследования (8,3%), двум – в связи с выраженным эффектом СЭК. У пациентов с убедительным диагнозом по результатам 2D исследования, 3D режим подтвердил диагноз. Таким образом, по результатам исследования, ЧПЭхоКГ в режиме 2D не позволяет исключить тромбоз УЛП у каждого десятого пациента. У этих пациентов исследование в 3D режиме в подавляющем большинстве случаев убедительно исключает или подтверждает тромбоз УЛП [145].

Однако исследование в 3D режиме доступно не в каждом стационаре, а само ЧП-ЭхоКГ сопряжена с рядом местных осложнений ввиду полуинвазивности. В исследовании с участием 50 пациентов, которым проводилась интраоперационная ЧПЭхоКГ по данным постпроцедурной ЭГДС новые повреждения пищевода наблюдались у 86% пациентов ($n = 43/50$) при этом комплексные повреждения с вовлечением подслизистого слоя – в 40% случаев ($n = 20/50$). Пациенты с комплексным повреждением значительно чаще страдали от дисфагии и одинофагии (40% против 10%, $p=0,02$) [65].

Точность МСКТ в выявлении тромбоза УЛП была продемонстрирована в исследовании Romero и соавт. Протокол с отсроченным контрастированием показал высокую чувствительность и специфичность в отношении тромбоза УЛП – 100% и 99%, соответственно, также отмечался высокий уровень прогностической ценности - положительной 92% и отрицательной 100% [134].

В исследовании Budge et al. было проведено прямое сравнение трехмерной мультипланарной и планарной МСКТ сердца и 2D-ЧПЭхоКГ в определении размеров УЛП. По мнению авторов, эти методы не могут считаться взаимозаменяемыми в рамках предоперационной подготовки, однако, применение 3D-МСКТ может способствовать более точному подбору размера окклюдера [45].

В клинической практике решение о проведении МСКТ с целью визуализации УЛП должно основываться на оценке риска КИ-ОПП и аллергических реакций на

йодсодержащий контраст, учитывая высокую частоту коморбидности у этих пациентов.

1.9 Заключение

ФП является одним из самых распространенных заболеваний в мире. В связи с увеличением общей продолжительности жизни в развитых странах и плохим контролем ФР ССЗ в развивающихся странах поддерживается стабильный рост числа людей с этой аритмией. Значимо повышая риск общей и сердечно-сосудистой смертности, данное заболевание представляет собой крупную медико-социальную и экономическую проблему. Основной причиной смертности и снижения качества жизни при фибрилляции предсердий являются тромбоэмболические события, прежде всего ИИ.

Основой профилактики данных осложнений в современной практике являются оральные антикоагулянты. В крупных рандомизированных исследованиях была показана эффективность этих препаратов в снижении частоты инсультов, системных эмболий, общей и сердечно-сосудистой смертности. Наибольшую распространённость получили прямые оральные антикоагулянты в связи с лучшим профилем безопасности, высокой эффективностью и удобством применения. Однако, несмотря на все преимущества медикаментозной профилактики, применение оральных антикоагулянтов сопряжено с рядом ограничений, прежде всего связанных с увеличением частоты крупных и жизнеугрожающих кровотечений.

Так как основным источником кардиоэмболии при неклапанной фибрилляции предсердий является ушко левого предсердия, в качестве альтернативного метода профилактики тромбоэмболических осложнений применяется механическая изоляция данной анатомической структуры. Среди множества устройств наибольшую распространенность получили окклюдеры для эндоваскулярной изоляции ушка левого предсердия Watchman и Amplatzer ACP/Amulet. На сегодняшний день опубликованы результаты рандомизированных

клинических исследований только с применением окклюдера Watchman. Эти исследования, показавшие сопоставимую с варфарином эффективность устройства, к сожалению, включали лишь пациентов без противопоказаний к оральным антикоагулянтам. Однако существуют данные крупных проспективных регистров, указывающие на преимущества данных устройств в сравнении с оральными антикоагулянтами, в первую очередь при наличии ограничений к назначению системной антикоагуляции.

Снижение риска геморрагических осложнений в сравнении с оральными антикоагулянтами при эндоваскулярной изоляции ушка левого предсердия может нивелироваться частотой неблагоприятных событий, связанных с процедурой. Благодаря совершенствованию операционной техники и самих устройств в исследованиях отмечается увеличение частоты успеха процедур. Однако остаются ограничения для широкого распространения данной методики. Наиболее важными среди них являются относительно высокий риск перипроцедурных осложнений, отсутствие данных крупных рандомизированных исследований и высокая стоимость.

В современной клинической практике в условиях ограниченных данных клинических испытаний, а также высокой ресурсоемкости процедуры необходим тщательный отбор кандидатов для эндоваскулярной изоляции УЛП. Необходимы данные рандомизированных исследований для определения оптимальных показаний к проведению этого вмешательства. Совершенствование протоколов медикаментозного сопровождения вмешательства, пред- и интраоперационной визуализации и анестезиологического пособия позволят добиться максимальной эффективности и безопасности процедуры.

Таким образом, по теме имплантации окклюдеров УЛП, эффективности и безопасности данного вмешательства, сравнения данной методики с различными типами антикоагулянтов у различных групп больных, аспектам периоперационного ведения остается множество неразрешенных вопросов, нуждающихся в дополнительных исследованиях.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая структура работы

В проспективное одноцентровое наблюдательное исследование включались пациенты с ФП и высоким риском ТЭО старше 40 лет, госпитализированные или находящиеся на амбулаторном наблюдении на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России с 2011 по 2018 годы.

В рамках этого исследования сравнивались разные подходы к профилактике ТЭО у пациентов с ФП и высоким риском ТЭО. Выбор метода профилактики осуществлялся лечащим врачом в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями и имел нерандомизированный характер. Таким образом, данная работа представляет собой исследование реальной клинической практики.

Исследование состояло из двух основных этапов. На первом этапе пациентам ($n = 120$) имплантировался окклюдер УЛП в связи с наличием противопоказаний к постоянному приему антикоагулянтов ($n = 75$) или категорическим отказом от такой терапии ($n = 45$). Оценивался технический и операционный успех процедуры, ее безопасность, а также внутригоспитальные исходы. Пациенты, которым имплантировался окклюдер УЛП, включались в основную группу (группа окклюдера).

Также параллельно осуществлялся проспективный набор пациентов в группы альтернативного лечения. Среди пациентов, которые не имели противопоказаний к АК, были набраны группы пациентов, принимающих ПОАК ($n = 99$) или варфарин ($n = 100$). А среди пациентов с противопоказаниями к постоянному приему АК, но не подходящих или отказывающихся от установки окклюдера УЛП, была набрана группа пациентов без профилактики кардиоэмболических осложнений ($n = 60$).

В рамках второго этапа все пациенты были разделены на две когорты для осуществления проспективного наблюдения за отдаленными клиническими исходами по эффективности и безопасности проводимой терапии:

- когорта I – пациенты с противопоказаниями к длительному приему АК (n = 135);
- когорта II – пациенты без противопоказаний к длительному приему АК (n = 244).

Внутри когорты I пациенты после имплантации окклюдера УЛП (основная группа) сравнивалась с пациентами без профилактики ТЭО (группа альтернативного лечения), а в рамках когорты II – с пациентами, постоянно принимающими ПОАК любого типа или варфарин (группы альтернативного лечения).

Период наблюдения пациентов в группах составил 3 года. Контрольные визиты были запланированы на 45 сутки, через 6 месяцев, 1 год, 2 года и 3 года от имплантации окклюдера УЛП для основной группы или от момента включения для групп альтернативного лечения.

Первичная конечная точка:

- Кумулятивная частота прогноз-определяющих негативных исходов: кумулятивная частота смерти от всех причин + ИИ/ТИА/СЭ + больших и клинически значимых кровотечений по критериям регистра GARFIELD.

Вторичные конечные точки:

- комбинированная первичная конечная точка эффективности: кумулятивная частота смерти от всех причин + частота ИИ/ТИА/СЭ;
- комбинированная первичная конечная точка безопасности: кумулятивная частота больших и клинически значимых кровотечений по критериям регистра GARFIELD [70];
- осложнения эндоваскулярной изоляции УЛП в госпитальном периоде;
- смертность от всех причин во всех группах в конце общего периода наблюдения;
- сердечно-сосудистая смертность во всех группах в конце общего периода наблюдения;
- кумулятивная частота ИИ, ТИА и СЭ во всех группах в конце общего периода наблюдения;

- частота больших и фатальных кровотечений по критериям регистра GARFIELD;
- кумулятивная частота отдаленных осложнений имплантации окклюдера УЛП (тампонада сердца, повреждения пищевода, тромбоз устройства, инфицирование устройства с развитием эндокардита, эрозия в месте прилегания устройства, клинически значимое стенозирование прилежащих структур сердца, поражение иных структур сердца при миграции устройства, разрушение устройства) в конце общего периода наблюдения;
- прогрессирование ФП (переход из пароксизмальной в персистирующую, длительно персистирующую или постоянную форму) во всех группах в конце общего периода наблюдения;
- частота развития de novo или прогрессирования ХСН у пациентов во всех группах в конце общего периода наблюдения (критерии подробно будут описаны в соответствующем разделе результатов работы);
- балл по шкале Мориски <6 в группах варфарина и ПОАК через год от момента включения;
- факт самостоятельной отмены АК в группах пациентов, принимающих ПОАК или варфарин, через 45 дней, 6 месяцев, 1 год, 2 года, 3 года с момента включения.

Графически общий протокол исследования представлен на Рисунке 2.1. Подробное описание каждого этапа будет представлено в последующих разделах данной главы.

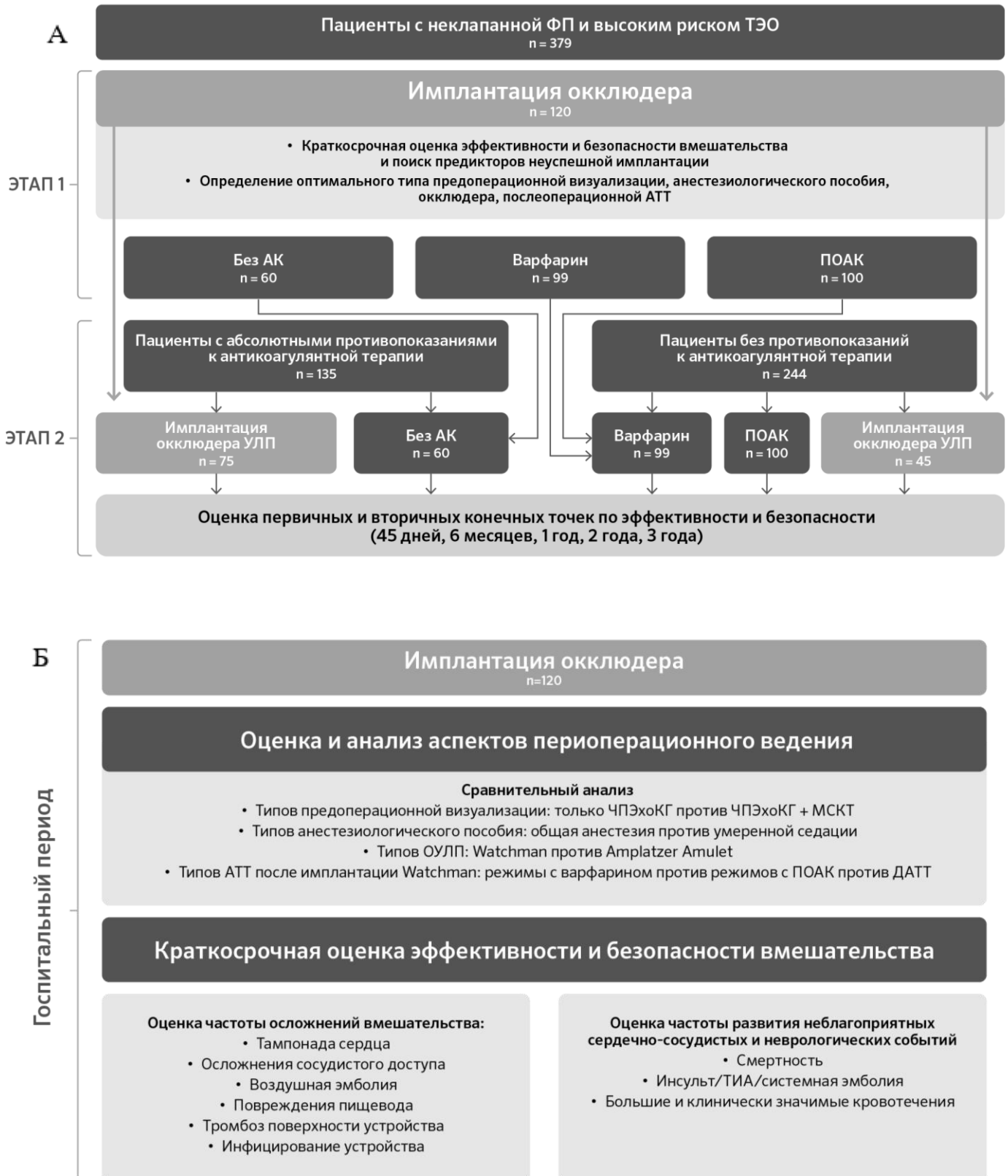


Рисунок 2.1 – представление дизайна исследования. А – общая структура исследования, состоящего из двух этапов, Б – первый этап исследования, В – второй этап исследования.



Рисунок 2.1 (продолжение) – представление дизайна исследования. А – общая структура исследования, состоящего из двух этапов, Б – первый этап исследования, В – второй этап исследования.

2.2. База проведения исследования

Данное исследование является одноцентровым и выполнено на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России).

В работе принимали основное участие следующие подразделения:

- клинические отделения;
- консультативно-диагностическое отделение;
- отдел рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения;
- блок интенсивной терапии (БИТ) отдела неотложной кардиологии.

Больные согласно критериям включения и невключения отбирались среди пациентов клинических отделений стационара и консультативно-диагностического отделения. Необходимые обследования в рамках данной работы обеспечивал ряд диагностических подразделений ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Оперативное вмешательство пациентам в группе окклюдера выполнялось в отделе рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения, преимущественно одним оператором. Пациенты данной группы наблюдались в БИТ отдела неотложной кардиологии по меньшей мере 24 часа после вмешательства. Далее до момента выписки пациенты продолжали наблюдение в направивших их клинических отделениях.

Отдаленное наблюдение пациентов, не относящихся к группе окклюдера УЛП, выполнялось очно на амбулаторном приеме в консультативно-диагностическом отделении или заочно посредством телефонных звонков. Для пациентов в группе окклюдера очное посещение амбулаторных визитов с выполнением ЧПЭхоКГ в условиях БИТ отдела неотложной кардиологии было обязательным.

2.3 Первый этап исследования

Первый этап исследования заключался в отборе пациентов в основную группу, предоперационном обследовании, выполнении имплантации окклюдера УЛП, а также послеоперационном наблюдении в течение внутригоспитального периода. Набор пациентов в группы альтернативного лечения происходил параллельно основному набору и будет также описан в этом разделе.

2.3.1 Отбор пациентов. Критерии включения и невключения

Отбор пациентов проводился согласно утвержденным критериям включения и невключения (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Критерии включения и невключения пациентов

Критерии включения	Критерии невключения
<p>Общие для всех групп в исследовании:</p> <ul style="list-style-type: none"> • возраст старше 40 лет; • эпизод ФП длительностью не менее 30 секунд, зарегистрированный на ЭКГ в течение предшествующего года; • балл по шкале CHA₂DS-VASc ≥ 3 для женщин, ≥ 2 для мужчин; • информированное согласие на участие в исследовании. <p>Для пациентов в группе окклюдера:</p> <ul style="list-style-type: none"> • согласие пациента на проведение имплантации устройства, окклюдирующего УЛП; • противопоказания к длительному приему антикоагулянтов или отказ пациента от такой терапии. 	<p>Общие для всех групп в исследовании:</p> <ul style="list-style-type: none"> • наличие механических протезов клапанов сердца; • митральный стеноз выраженной или умеренной степени. <p>Для пациентов в группе окклюдера:</p> <ul style="list-style-type: none"> • проксимальный тромбоз глубоких вен нижней конечности или тромбоз ушка левого предсердия; • известная аллергия на йодсодержащее контрастное вещество.

Возраст включения старше 40 лет был выбран для исследования целевой когорты пациентов с ФП – с высоким риском кардиоэмболических осложнений и значимой коморбидностью.

Для подтверждения диагноза ФП использовалось стандартное определение из клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов 2016 года [87].

Также в исследование включались только пациенты с высоким риском ТЭО (балл по шкале CHA₂DS-VASc ≥ 3 для женщин, ≥ 2 для мужчин), у которых назначение антикоагулянтной терапии является обязательным с классом рекомендации I [87]. Никаких ограничений по риску геморрагических осложнений в соответствии со шкалой HAS-BLED не вводилось целенаправленно, чтобы в результате работы было возможно формирование дифференцированного протокола профилактики ТЭО для пациентов с различным риском кровотечений.

В соответствии с показаниями из Экспертного консенсуса по катетерной окклюзии УЛП 2019 года [66], а также с Клиническими рекомендациями Министерства Здравоохранения РФ «Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых» 2020 г. [2] в основную группу включались два типа пациентов: с наличием противопоказаний к длительному приему АК, а также отказывающиеся

от их приема. В качестве возможных противопоказаний для длительного приема АК нами рассматривались следующие факторы:

- перенесенное большое кровотечение без очевидных корректируемых причин;
- перенесенное кровотечение в критически значимой области (интракраниальное, интраспинальное, внутриглазное, ретроперитонеальное, внутрисуставное, перикардальное, межмышечное с компартмент-синдромом) без очевидных корректируемых причин;
- снижение СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м² при расчете по формуле Кокрофта-Голта со стандартизацией на площадь поверхности тела;
- поливалентная аллергия на все доступные для назначения АК (например, на все ПОАК при невозможности контроля МНО на варфарине);
- печеночная недостаточность класса В или С по Чайлд-Пью;
- тромбоцитопения <50 клеток/мкл при невозможности стойкой коррекции;
- рецидивирующие малые кровотечения, приводящие к анемии средней или тяжелой степени, без возможности коррекции причины и без ответа на стандартную терапию анемии.

Возможность коррекции причины кровотечения определялась врачебным консилиумом индивидуально для каждого пациента.

В отсутствие абсолютных противопоказаний к ОАК, но в условиях обоснованных опасений относительно высокого геморрагического риска по вышеупомянутым критериям, решение об отказе от назначения ОАК принималось также врачебным консилиумом при учете соотношения потенциальной пользы/риска. Поскольку существует очень небольшое количество действительно абсолютных противопоказаний к ОАК (Таблица 2.2), такой консилиум проводился для большинства пациентов.

Таблица 2.2 – Абсолютные противопоказания к назначению ОАК, согласно клиническим рекомендациям ЕОК 2020 года[2, 74].

Абсолютные противопоказания к назначению ОАК
Активное большое кровотечение
Тромбоцитопения <50 клеток/мкл
Анемия тяжелой степени (гемоглобин <70 г/л)
Недавнее кровотечение высокого риска, например, интракраниальное

В связи с наличием противопоказаний для длительного приема ОАК имплантация окклюдера УЛП была выполнена 75 пациентам.

В случае невозможности имплантации окклюдера УЛП пациентам с противопоказаниями к длительному применению ОАК вследствие неподходящей анатомии УЛП или отказа от проведения вмешательства пациент при согласии на участие в исследовании включался в группу отсутствия профилактики ТЭО (n = 60).

Для всех пациентов, которые не имели противопоказаний к длительному применению ОАК, применение ПОАК рассматривалось в качестве первой линии терапии. В исследование было включено 99 пациентов на терапии ПОАК. Для ряда пациентов, как по клиническим причинам, так и в связи с личными предпочтениями пациента, в качестве средства профилактики ТЭО использовался варфарин (n = 100).

Однако для некоторых пациентов, несмотря на отсутствие противопоказаний к приему ОАК, их назначение оказывалось невозможным в связи с отказом от их приема или плохой приверженностью. Со всеми этими пациентами была проведена беседа о необходимости профилактики инсульта и о пользе приема антикоагулянтов.

Основными причинами отказа или неудовлетворительной приверженности к ОАК являлись следующие факторы:

- деменция различной степени выраженности, в особенности, когда в анамнезе у пациента отмечались эпизоды передозировки ЛС или пропусков в приеме, а также при отсутствии постоянного наблюдения со стороны родственников или социальных работников;

- нежелание пациента постоянно принимать какие-либо лекарства в принципе;
- страх перед приемом ОАК на фоне развившихся осложнений – перенесенного кровотечения, выраженной аллергической реакции и пр.;
- финансовые ограничения для приема ПОАК при невозможности приема варфарина (плохой контроль МНО или невозможность его проведения).

В соответствии с Экспертным консенсусом по катетерной окклюзии УЛП [66] в случае категорического отказа, несмотря на проведенную беседу, пациентам предлагалась имплантация окклюдера УЛП в качестве альтернативного метода профилактики ТЭО. По этим показаниям эндоваскулярная изоляция УЛП была выполнена 45 пациентам. Суммарно, таким образом, в нашем исследовании эндоваскулярная изоляция УЛП была выполнена 120 пациентам.

В связи с особенностями техники проведения вмешательства пациенты с текущим проксимальным тромбозом глубоких вен нижних конечностей или УЛП не включались в основную группу. Для таких пациентов рассматривалось назначение или интенсификация антикоагулянтной терапии (чаще всего, с применением лечебной дозы эноксапарина) и повторная оценка возможности включения после разрешения тромбоза.

В остальном, критерии невключения были редуцированы до минимальных с целью исследования когорты, наиболее приближенной по характеристикам к реальной клинической практике.

Итоговый упрощенный алгоритм набора пациентов в группы представлен на Рисунке 2.2.



Рисунок 2.2 – Алгоритм набора пациентов в группы [15, 19]

2.3.2 Обследование при включении и предоперационное обследование

При включении все пациенты проходили стандартное клинико-инструментальное обследование, включающее следующие элементы:

- сбор анамнеза, включая данные о течении ФП, ее осложнениях, ранее проводимой профилактике ТЭО и значимой сопутствующей коморбидности;
- оценка риска инсульта и системной эмболии по шкале CHA2DS2-VASc;
- оценка риска кровотечений по шкале HAS-BLED;
- оценка коморбидности согласно индексу Чарльсона;

- физикальное обследование;
- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови (креатинин, мочеви́на, тропонин, общий билирубин, АЛТ, АСТ);
- коагулограмма (включая D-димер);
- общий анализ мочи;
- 12-канальная ЭКГ;
- трансторакальная ЭхоКГ на аппарате General Electric Vivid E9 с оценкой размеров и толщины стенок камер сердца, систолической и диастолической функции обоих желудочков, работы клапанного аппарата, особенностей перикарда;
 - суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру с помощью трехканальных регистраторов ЭКГ НЕЗ (Астрокард®, Россия).

Для пациентов, которым планировалась имплантация окклюдера УЛП, проводилось дополнительное обследование, включающее обязательную ЧПЭхоКГ и у части пациентов МСКТ сердца с внутривенным контрастированием. ЧПЭхоКГ проводилась с использованием датчика General Electric Ultrasound 6VT-O. МСКТ проводилась на томографе с 320 рядами детекторов (Aquilion ONE Vision Edition, Toshiba, Япония) с внутривенным введением 80 мл неионного йодсодержащего низко-/изоосмолярного контрастного препарата с концентрацией 350 мг йода/мл.

Связь между проведением дополнительной визуализации УЛП методом МСКТ и клиническими и техническими исходами оперативного вмешательства также анализировалась в рамках данного исследования.

Собранная информация проспективно вносилась в базу данных, созданную на основе статистической программы IBM SPSS, версия 26 (Армонк, Нью-Йорк, США).

2.3.3 Подбор окклюдизирующего ушко левого предсердия устройства в основной группе

Для имплантации использовались устройства двух типов – Watchman (Boston Scientific, Нэтивик, Массачусетс, США) и Amplatzer Amulet (St Jude Medical, Плимут, Массачусетс, США). Подбор типа и размера устройства проводился в соответствии с рекомендациями производителя по данным визуализации – ЧПЭхоКГ ± МСКТ сердца с внутривенным контрастированием. При технической возможности имплантации окклюдера любого типа, выбор осуществлялся на усмотрение оператора.

Предоперационная визуализация применялась для [12, 66]:

- исключения тромбоза УЛП;
- детализации анатомии УЛП – изгибы, доли, выраженность трабекуляции;
- оценки расположения и анатомии прилежащих к УЛП структур с точки зрения вероятности осложнений при их повреждении (огибающая артерия, легочные вены, МПП, легочная артерия);
- измерения размеров УЛП и, соответственно, подбора подходящего размера окклюдера.

В нашем исследовании подбор размера и типа устройства стандартно проводился по данным ЧПЭхоКГ. Для проведения корректных измерений непосредственно перед ЧПЭхоКГ пациенту проводилась оценка индекса коллабирования нижней полой вены по данным ТТЭхоКГ для исключения гиповолемии. После этого измерения проводились на 0°, 45°, 90° и 135°. Для подбора устройства использовались максимальные полученные значения.

Устройство Watchman представлено в пяти размерах: 21, 24, 27, 30 и 33 мм. Подходящий размер устройства должен приблизительно на 20% превышать диаметр «зоны посадки» (Таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Подбор размера устройства Watchman в зависимости от размера устья УЛП

Максимальный диаметр устья УЛП	Размер устройства
17-19	21
20-22	24
23-25	27
26-28	30
29-31	33

Для подбора размера устройства Watchman (Рисунок 2.3) оценка размеров устья УЛП в проекции 0° осуществлялась при измерении расстояния от огибающей артерии до левого бокового (варфаринового) гребня. В проекциях 45° , 90° и 135° измерения производились от огибающей артерии до точки на 2 см ниже вершины варфаринового гребня. При измерении глубины ушка важно соотношение размеров устья и глубины. Устройство Watchman подходит для имплантации в случае, если глубина ушка равна или превышает диаметр устья. При этом минимальный и максимальный размер устья УЛП, подходящий для имплантации, составляет от 17 до 31 мм (размеры устройства от 21 до 33 мм, соответственно) [3].

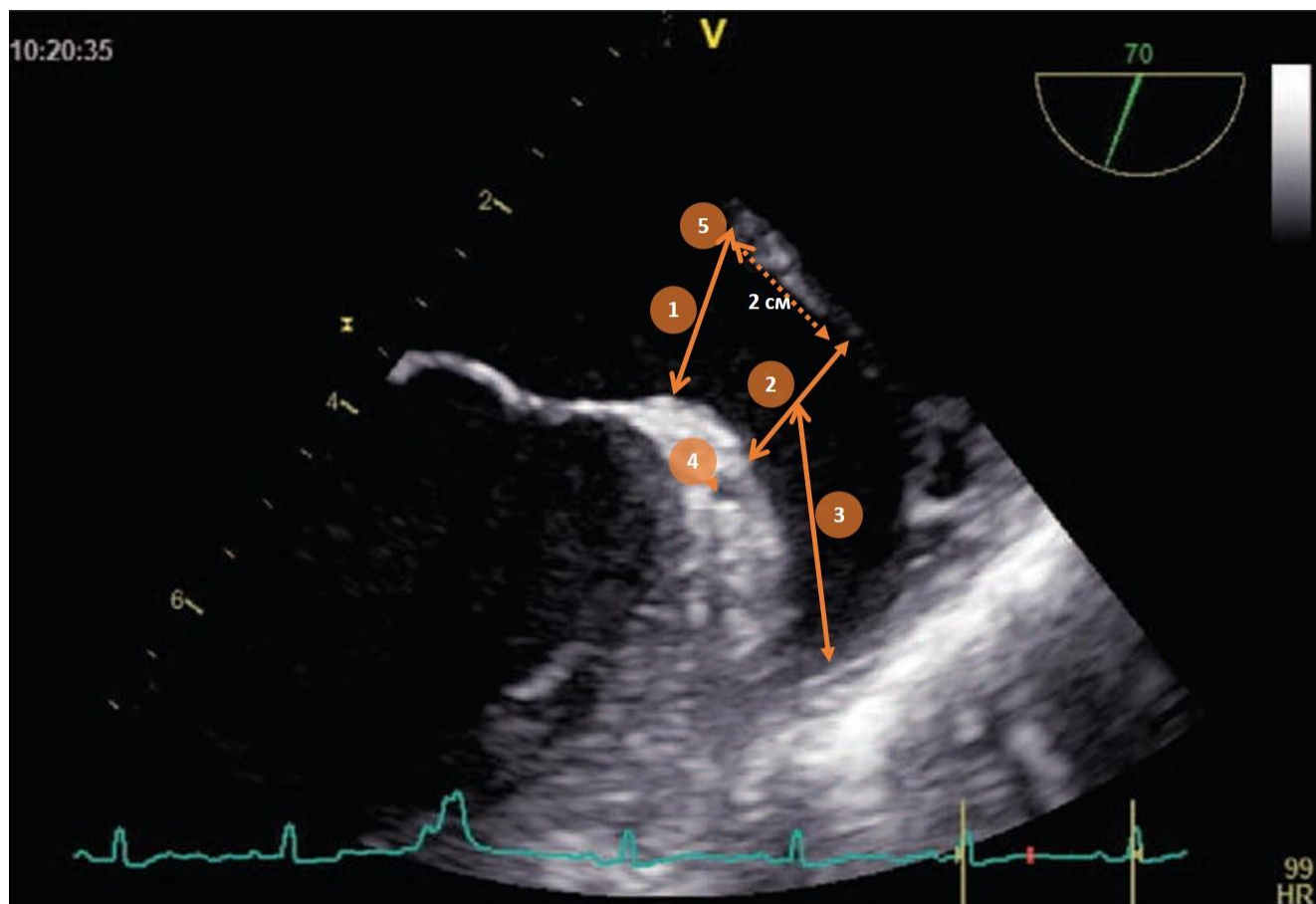


Рисунок 2.3 – Подбор размера устройства Watchman. 1 – устье УЛП, 2 – «зона посадки», 3 – глубина УЛП, 4 – огибающая артерия, 5 – гребень левой верхней легочной вены.

Специфические анатомические критерии исключения для имплантации устройства Watchman [28].

- слишком большой ($>30,4$ мм) или слишком маленький ($<16,8$ мм) диаметр устья УЛП;
- глубина УЛП меньше наибольшего диаметра устья УЛП;
- наличие вторичной доли УЛП на глубине <1 см от устья;
- наличие аневризмы МПП с экскурсией >15 мм.

Также для устройства Watchman предусмотрено 3 типа системы доставки: с передним изгибом (anterior curve), с двойным изгибом (double curve) и одинарным изгибом (single curve). В нашем исследовании применялся тип системы доставки с одинарным изгибом.

Устройство Amulet представлено в восьми размерах: 16,18, 20, 22, 25, 28, 31 и 24 мм. Подбор размера при использовании этого устройства (рисунок 2.4)

выполняется по другому алгоритму. Диаметр устья определяется как линия между гребнем левой верхней легочной вены и краем УЛП у митрального кольца. Диаметр «зоны посадки» измеряется на 10-12 мм дистальнее устья под перпендикулярным углом к оси шейки УЛП. Аналогично устройству Watchman, размер устройства Amulet должен несколько превышать диаметр «зоны посадки» (Таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Подбор размера устройства Amplatzer Amulet

Максимальный диаметр «зоны посадки», мм	Размер устройства, мм	Длина доли устройства, мм	Минимальная глубина УЛП, мм	Диаметр диска, мм устройства	Диаметр системы доставки
11-13	16	7,5	10	22	12 Fr или 14 Fr (с адаптером)
13-15	18	7,5	10	24	
15-17	20	7,5	10	26	
17-19	22	7,5	10	28	
19-22	25	10	12	32	
22-25	28	10	12	35	14 Fr
25-28	31	10	12	38	
28-31	34	10	12	41	

Измерение глубины УЛП происходит перпендикулярно плоскости устья УЛП (вдоль шейки) по направлению к его задней стенке. Таким образом, глубина УЛП, определяемая для Amulet, обычно меньше аналогичного измерения для Watchman у одного и того же пациента.

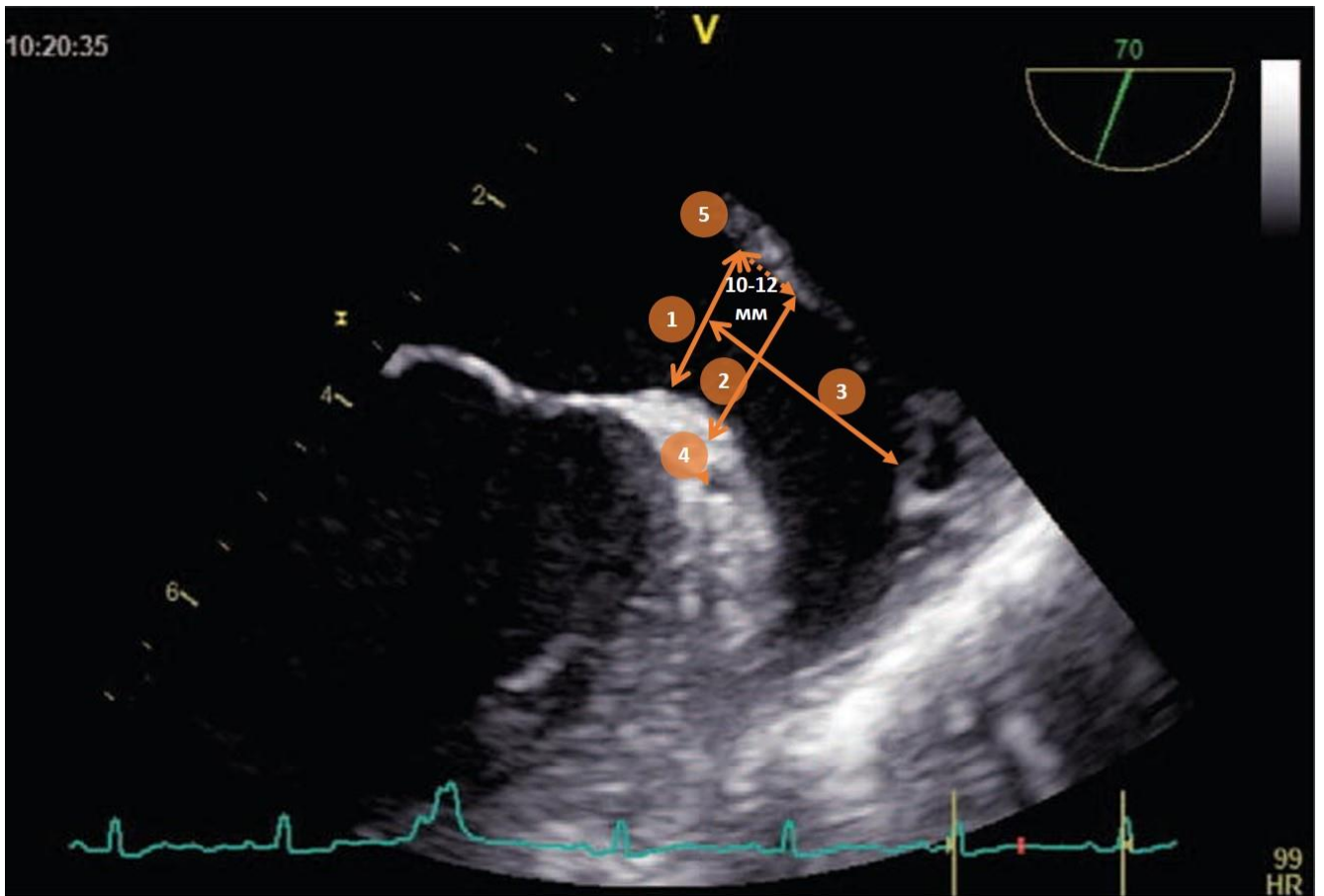


Рисунок 2.4 – Подбор размера устройства Amplatzer Amulet. 1 – устье УЛП, 2 – «зона посадки», 3 – глубина УЛП, 4 – огибающая артерия, 5 – гребень левой верхней легочной вены.

Специфические анатомические критерии исключения для имплантации устройства Amulet [28]:

- диаметр «зоны посадки» >32 или <14 мм;
- глубина УЛП <10 мм для устройств Amulet размеров 16-22 мм;
- глубина УЛП <12 мм для устройств Amulet размеров 25-34 мм.

Анализ влияния типа и размера устройства на клинические исходы при различной анатомии УЛП также проводился в рамках данного исследования.

2.3.4 Аспекты анестезиологического пособия и премедикации

В рамках предоперационной подготовки пациентам, которые находились на терапии антикоагулянтами, выполнялась отмена АКТ с последующей терапией

моста эноксапарином натрия в лечебной дозе. Последняя доза эноксапарина вводилась приблизительно за 12 ч до оперативного вмешательства.

Непосредственно перед имплантацией устройства пациентам устанавливался периферический венозный доступ и проводилась антибиотикопрофилактика однократным введением цефоперазона/сульбактама в дозе 1+1 г в соответствии с локальной микробиологической картой учреждения.

Анестезиологическое пособие осуществлялось в двух вариантах: общая анестезия или сочетанная внутривенная седация и местная анестезия. При общей анестезии использовали методы комбинированной (севофлуран + фентанил) или тотальной внутривенной анестезии (пропофол/дексмедетомидин + фентанил) с миорелаксацией пипекурония бромидом и искусственной вентиляцией легких (ИВЛ). Внутривенную седацию осуществляли с помощью диазепама или дексмедетомидина. Для местной анестезии применялся 2% раствор лидокаина.

При выборе анестезии ориентировались на следующие факторы [16].

- Переносимость пациентом ЧПЭхоКГ

Для оценки переносимости пациенту после предоперационной ЧПЭхоКГ проводили опрос самостоятельной оценки толерантности к выполненной процедуре в баллах, где 0 баллов означало «процедура была абсолютно непереносима, дискомфорт во время процедуры был максимально возможным», а 10 баллов – «процедура была легко переносима, дискомфорт во время процедуры был минимальным». Желательным фактором в принятии решения о методе анестезии являлся балл самооценки переносимости ЧПЭхоКГ от 6 и выше.

- Анатомические особенности дыхательных путей.

Оценку трудных дыхательных путей проводили согласно протоколу Simplified Airway Risk Index (SARI) (Таблица 2.5). В случае прогнозирования трудной интубации трахеи (SARI ≥ 4 баллов) выбор анестезии склонялся в пользу внутривенной седации в сочетании с местной анестезией.

Таблица 2.5 – Simplified Airway Risk Index (SARI) – упрощенный индекс оценки риска трудной интубации трахеи, использованный в исследовании

Критерий	Значение	Балл
Открытие рта	<4 см	1
	≥4 см	0
Тироментальная дистанция	<6 см	2
	6-6,5 см	1
	>6,5 см	0
Шкала Маллампати	I-II класс	0
	III класс	1
	IV класс	2
Сгибание-разгибание шеи	<80°	2
	80-90°	1
	>90°	0
Тест с выдвижением нижней челюсти	Выдвигается за верхние резцы	0
	Не выдвигается	1
Вес	<90 кг	0
	90-110 кг	1
	>110 кг	2
Анамнез трудной интубации трахеи	Нет	0
	Вероятный	1
	Определенный	2

• Анатомические особенности УЛП

Ряд анатомических параметров УЛП, выявляемых во время предоперационной подготовки, позволяют прогнозировать технические трудности имплантации окклюдера, увеличивающие длительность вмешательства и вероятность осложнений. К таким анатомическим особенностям относятся [163]:

- анатомический тип «куриное крылышко» с чрезмерно выраженным углом между шейкой и главной долей УЛП;
- выраженный угол между устьем и шейкой УЛП;
- крупная доля, расположенная близко к устью УЛП;
- эксцентричная форма устья;
- короткая главная доля;
- коническая форма УЛП;
- малое количество трабекул в «зоне посадки».

При обнаружении таких анатомических вариантов УЛП рассматривалось приоритетное применение общей анестезии для избегания рисков интраоперационной конверсии метода анестезии.

- Выбор пациента

В случае категорического желания пациента прибегнуть к определенному методу анестезии и при отсутствии противопоказаний к нему этот фактор был определяющим в принятии решения.

При предоперационном осмотре оценивался анестезиологический риск в соответствии со стандартной классификацией ASA (American Society of Anesthesiologists) [105].

Во время оперативного вмешательства осуществлялся стандартный анестезиологический мониторинг: ЭКГ, неинвазивное измерение АД, пульсоксиметрия. Мониторинг глубины седации и миоплегии при общей анестезии осуществлялся по стандартным физикальным признакам и контрольным временным отрезкам, без применения специализированных устройств (BIS-монитор, монитор нервно-мышечной блокады).

Влияние типа анестезиологического пособия на клинические исходы и успешность имплантации окклюдера УЛП изучалось в рамках данного исследования.

2.3.5 Непосредственная подготовка и техника оперативного вмешательства

Все вмешательства проводились под контролем флюороскопии (флюороскопическая установка Philips Allura FD 20) и ЧПЭхоКГ. При этом для пациентов, которым вмешательство проводилось под общей анестезией, использовался постоянный эхокардиографический контроль, а для пациентов на сочетанной внутривенной седации и местной анестезии – интермиттирующий контроль во время транссептальной пункции и при позиционировании устройства.

В качестве оперативного доступа использовалась правая бедренная вена. Диаметр систем доставки используемых устройств составлял 12-14 Fr. Пункция проводилась по анатомическим ориентирам под флюороскопическим контролем.

После осуществления доступа, под контролем ЧПЭхоКГ выполнялась пункция МПП. Набор для пункции МПП состоял из проводника, длинного бужа (расширителя), интродьюсера и иглы. Стандартная пункция МПП проводится с использованием иглы Брокенброка. Система для транссептального доступа имела диаметр 14 F. Интродьюсер с бужом по стандартному 0,035 проводнику с J-образным кончиком проводят в верхнюю полую вену. Затем проводник удаляют. Иглу проводят в интродьюсер таким образом, чтобы кончик её находился в стилете. Под рентгенологическом контролем интродьюсер с иглой располагают в овальной ямке. Затем всю конструкцию аккуратно продвигают вперед, чтобы создать натяжение на кончике бужа для ЧПЭхоКГ контроля. Пункция осуществляется при положении иглы в нижнезадней части МПП (Рисунок 2.5).

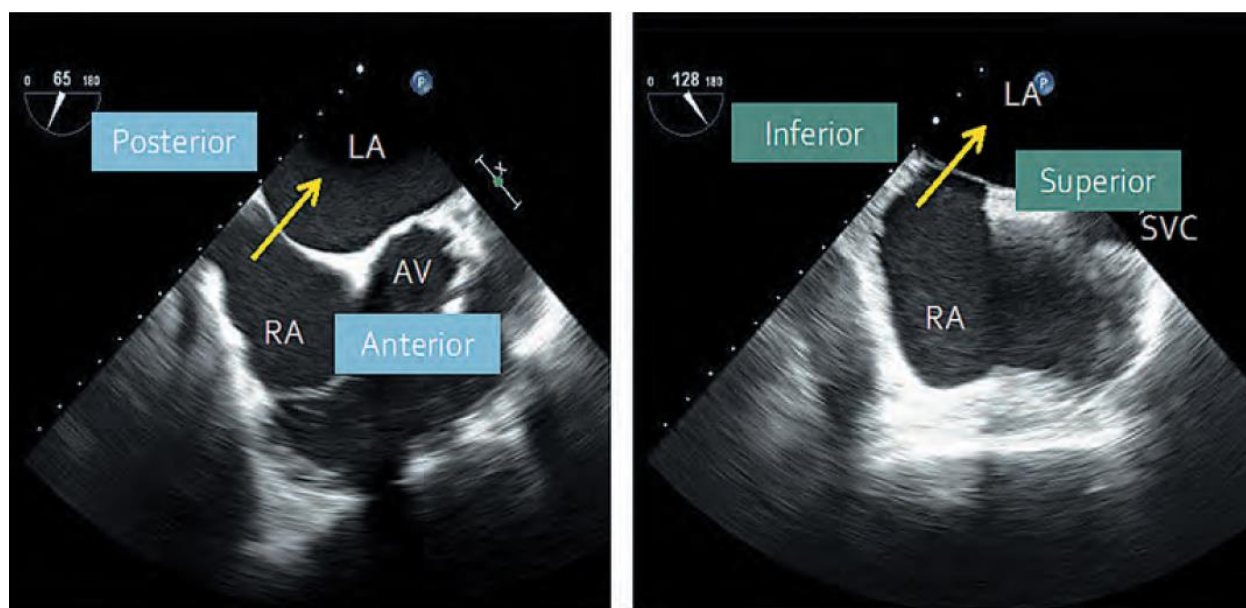


Рисунок 2.5 – Выбор оптимального места для пункции МПП [3]. Posterior – задняя; anterior – передняя; superior – верхняя; inferior – нижняя; RA – right atrium – правое предсердие; LA – left atrium – левое предсердие; AV – aortic valve – аортальный клапан; SVC – superior vena cava – верхняя полая вена

В качестве дополнения в просвет иглы помещали интракоронарный проводник его острым концом для более безопасной пункции. После пункции

интракоронарный проводник извлекался и проводился через МПП в легочную вену мягким кончиком. Наличие коронарного проводника позволяет избежать резкого скачка иглы в полость левого предсердия. По коронарному проводнику игла продвигалась вперед, затем по игле в левое предсердие продвигался буж и интродьюсер (Рисунок 2.6).

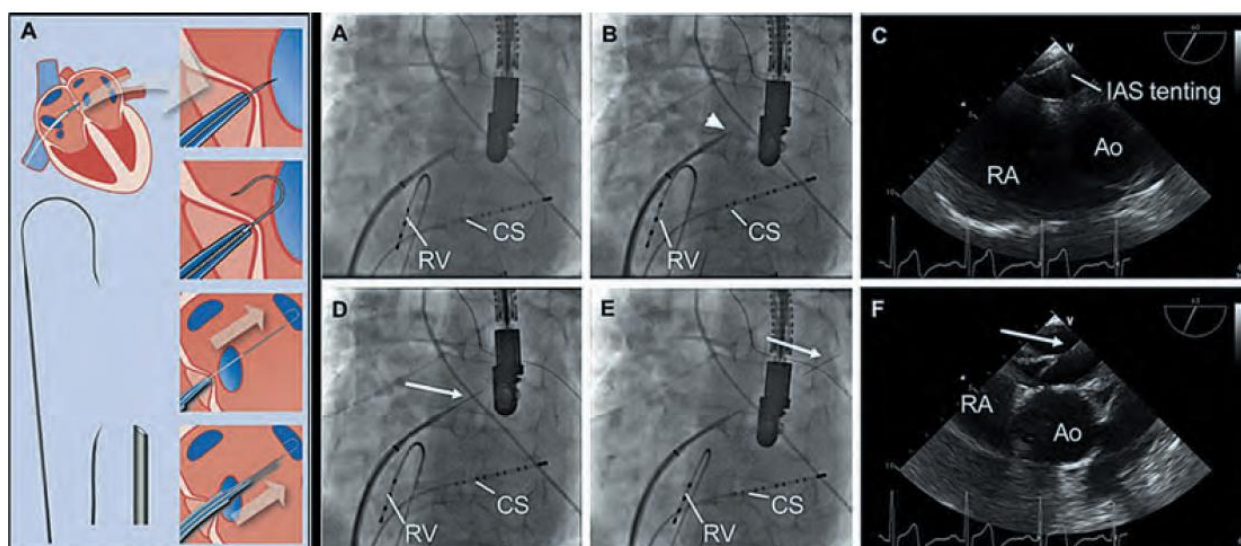


Рисунок 2.6 – Алгоритм выполнения пункции МПП под флюорографическим и ЧПЭхоКГ контролем [3]

В конце пункции буж, игла и коронарный проводник вынимались из интродьюсера, из него удалялись кровь и воздух через линию промывки. Далее через линию промывки в интродьюсер вводился гепарин 100 Ед/кг и физиологический раствор. Дальнейшее вмешательство проходило под контролем активированного времени свертывания (АВС), которое должно составлять 250-350 секунд. Интродьюсер располагался как можно ниже уровня пациента для предотвращения воздушной эмболии.

В УЛП устанавливается катетер pigtail. Выполнялось контрастирование УЛП для повторной финальной оценки анатомии ушка и выбора типа и размера устройства. Ангиографическая оценка УЛП производилась в правой каудальной проекции ($30-20^\circ$) или правой краниальной проекции ($30-20^\circ$), что соответствует 135° и 45° на ЧПЭхоКГ (Рисунок 2.7).



Рисунок 2.7 – Ангиографические проекции для имплантации окклюдера УЛП и их соответствие проекциям на ЧПЭхоКГ [3]. LAA – left atrium appendage – ушко левого предсердия

Далее катетер pigtail заводился в легочную вену, по нему проводился жесткий проводник 0,035 дюймов с мягким J-кончиком (Amplatz Super-Stiff). Интродьюсер и катетер извлекались, по проводнику проводилась система доступа устройства. В систему доступа помещался катетер pigtail, с помощью которого система проводилась максимально глубоко в УЛП. Интродьюсер системы доставки (14 Fr) имеет дистальный маркер в виде кольца и 3 маркерных кольца для определения размера устройства. Дистальный маркер расположен на расстоянии 5 мм от кончика системы доступа. Кольца соответствуют устройствам размера 21, 27 и 33 мм. Затем катетер pigtail удалялся.

Устройство Watchman, погруженное в систему доставки, предварительно тщательно промывалось физиологическим раствором через боковой порт и проводилось в систему доступа при непрерывной инфузии физиологического раствора.

Система доставки совмещалась с системой доступа по дистальному маркеру. Затем система доступа слегка стягивалась с системы доставки до характерного щелчка. Далее систему доступа и систему доставки единым комплексом медленно стягивали по струне для освобождения устройства в УЛП. При этом все клапаны системы должны быть открыты для предотвращения воздушной эмболии. Раскрытие устройства выполнялось в правой каудальной проекции (Рисунок 2.8).

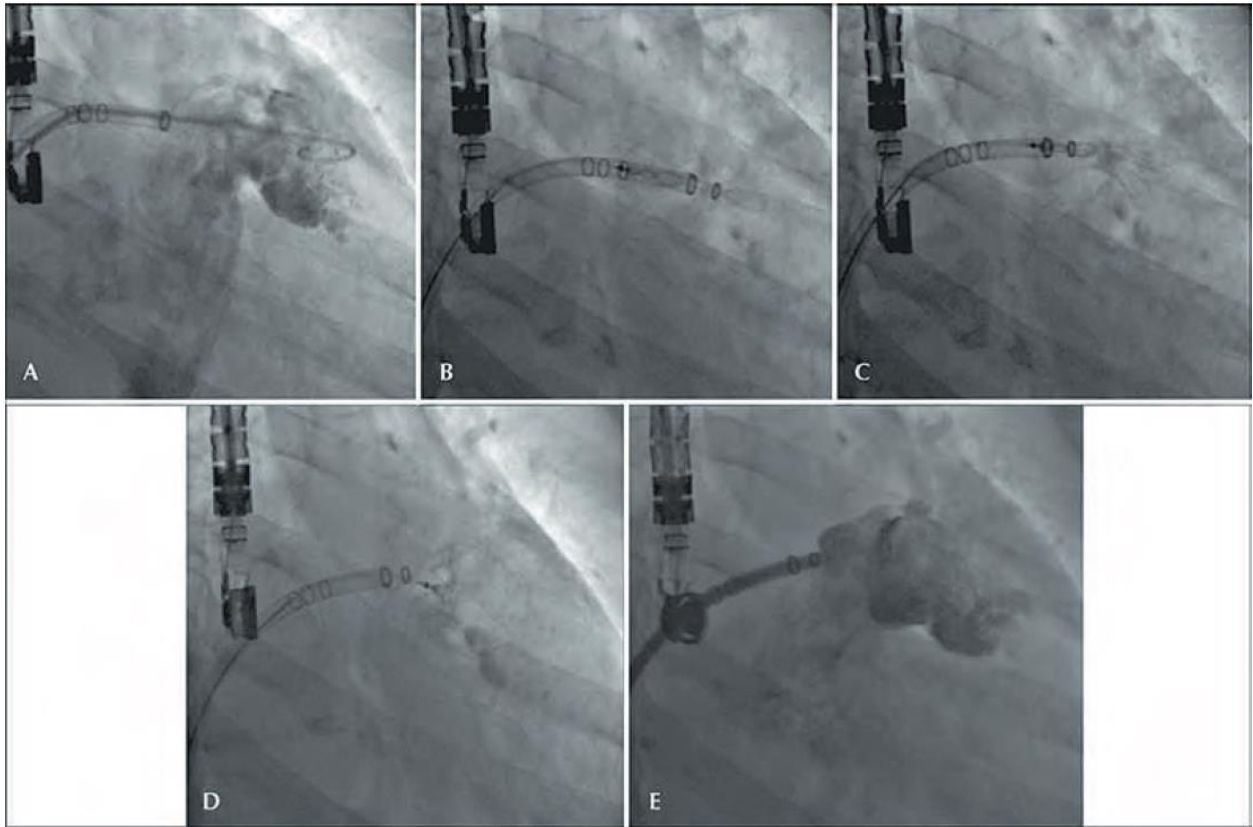


Рисунок 2.8 – Раскрытие устройства Watchman в УЛП [3]

Далее проводилась оценка стабильности и адекватности имплантации устройства по результатам ЧПЭхоКГ. Для устройства Watchman – в соответствии с PASS-критериями (Таблица 2.6). Для оценки устойчивости устройства производился tug-тест: струну, к которой прикреплено устройство, слегка натягивают под рентгенологическим и эхокардиографическим контролем для того, чтобы убедиться в его устойчивой фиксации. Позиция устройства оценивается по глубине его расположения: больше половины длины устройства должно находиться дистальнее устья УЛП.

Таблица 2.6 – PASS-критерии успешной имплантации окклюдера УЛП типа Watchman [28]

Обозначение	Критерий
P – position – положение	«Плечо» устройства (изогнутая часть на уровне устья УЛП) должно выступать из УЛП в ЛП не более, чем на 40-50% от глубины устройства

Продолжение таблицы 2.6

A – anchor – заякорение	Выполнен «тест с потягиванием» (англ. «tug test»): устройство доставки потягивается на себя и отпускается под прямой визуализацией (ЧПЭхоКГ или флюороскопия), чтобы убедиться, что устройство возвращается в исходное положение.
S – size – размер	Компрессию устройства определяют с помощью ЧПЭхоКГ на углах 0°, 45°, 90° и 135°. Оптимальное значение компрессии составляет 8-20%.
S – seal – запечатывание	Оценка vena contracta ПОК выполняется с помощью 2D ЧПЭхоКГ с цветовой доплерографией на углах 0°, 45°, 90° и 135°. Vena contracta ПОК представляет собой наименьшее поперечное сечение в той плоскости, где устройство находится ближе всего к стенке УЛП. Значение vena contracta <5 мм при значении предела Найквиста 20-30 см/с считается приемлемым. Когда ПОК составляет ≥ 5 мм, устройство Watchman должно быть вновь захвачено устройством доставки и либо перемещено, либо заменено устройством большего размера. Возможно применение 3D-ЧПЭхоКГ с цветовым доплеровским картированием для оценки протяженности ПОК по окружности устройства.

Имплантация Amplatzer Cardiac Plug схожа с техникой имплантации окклюдера Watchman. После корректного раскрытия окклюдера Amplatzer Cardiac Plug необходимо оценить имплантацию согласно критериям SCAR:

- Sealing – герметичность закрытия УЛП оценивается во время контрастирования при рентгеноскопии и по данным ЧПЭхоКГ. Необходимо достижение минимального остаточного сброса крови по периметру диска.

- Concavity – вогнутость диска. Диск устройства должен плавно накрывать устье ушка и не должен быть глубоко втянут в его полость. Втянутый диск может увеличивать риск тромбоза устройства.

- Angulation – угол между диском и долей устройства. Обе части окклюдера должны располагаться соосно относительно друг друга.

- Rest compression – доля устройства должна полностью соприкасаться со стенками УЛП и выглядеть как автомобильная крышка. Такое расположение доли окклюдера обеспечивает оптимальную компрессию.

Кроме того, по крайней мере, две трети доли должны располагаться дистальнее огибающей артерии, что можно визуализировать при ЧПЭхоКГ.

При наличии всех требуемых критериев устройство высвобождалось из системы доставки.

После отсоединения устройства необходимо завести кончик струны в систему доставки и доступа для предотвращения повреждения левого предсердия. Далее система доставки извлекается и осуществляется гемостаз с использованием мануальной компрессии и наложением давящей повязки.

2.3.6 Послеоперационная антитромботическая терапия

Согласно консенсусу по окклюзии УЛП 2019 года и Российским клиническим рекомендациям 2020 года [2, 66] с целью профилактики тромбоза поверхности окклюдировующего устройства пациентам после имплантации окклюдера УЛП назначался тот или иной вид антитромботической терапии (АТТ).

Терапией первой линии после имплантации Watchman является назначение варфарина и ацетилсалициловой кислоты (АСК) на 45 дней с дальнейшим переводом на ДАТТ (АСК + клопидогрел) на 6 месяцев с дальнейшей пожизненной монотерапией АСК. Для Amplatzer Amulet обычная терапия состоит из ДАТТ (клопидогрел + АСК) на 1-6 месяцев также с дальнейшим пожизненным приемом АСК. Однако клинические рекомендации [2, 66, 74] допускают вариативность с возможностью как усиления, так и ослабления интенсивности АТТ.

В нашем исследовании характер назначаемой АТТ оставался на усмотрение лечащего врача. Это зависело от различных параметров [20]:

- типа имплантируемого устройства;
- наличия противопоказаний к приему антикоагулянтов;
- индивидуальных факторов риска кровотечений и тромбозов;
- индивидуальной переносимости тех или иных антитромботических препаратов;
- предпочтений пациента.

Использовались следующие варианты АТТ:

- варфарин ± АСК (±клопидогрел);

- ПОАК ± АСК (±клопидогрел);
- ДАТТ: АСК + клопидогрел;
- эноксапарин ± АСК (±клопидогрел).

В случае абсолютных противопоказаний к любому типу антитромботических препаратов рассматривался вариант ведения пациентов на краткосрочном курсе эноксапарина без АТТ после выписки.

Структура назначенной АТТ представлена на Рисунке 2.9. Влияние назначенного типа АТТ на клинические исходы у пациентов после имплантации окклюдера УЛП в дальнейшем являлось предметом детального анализа.

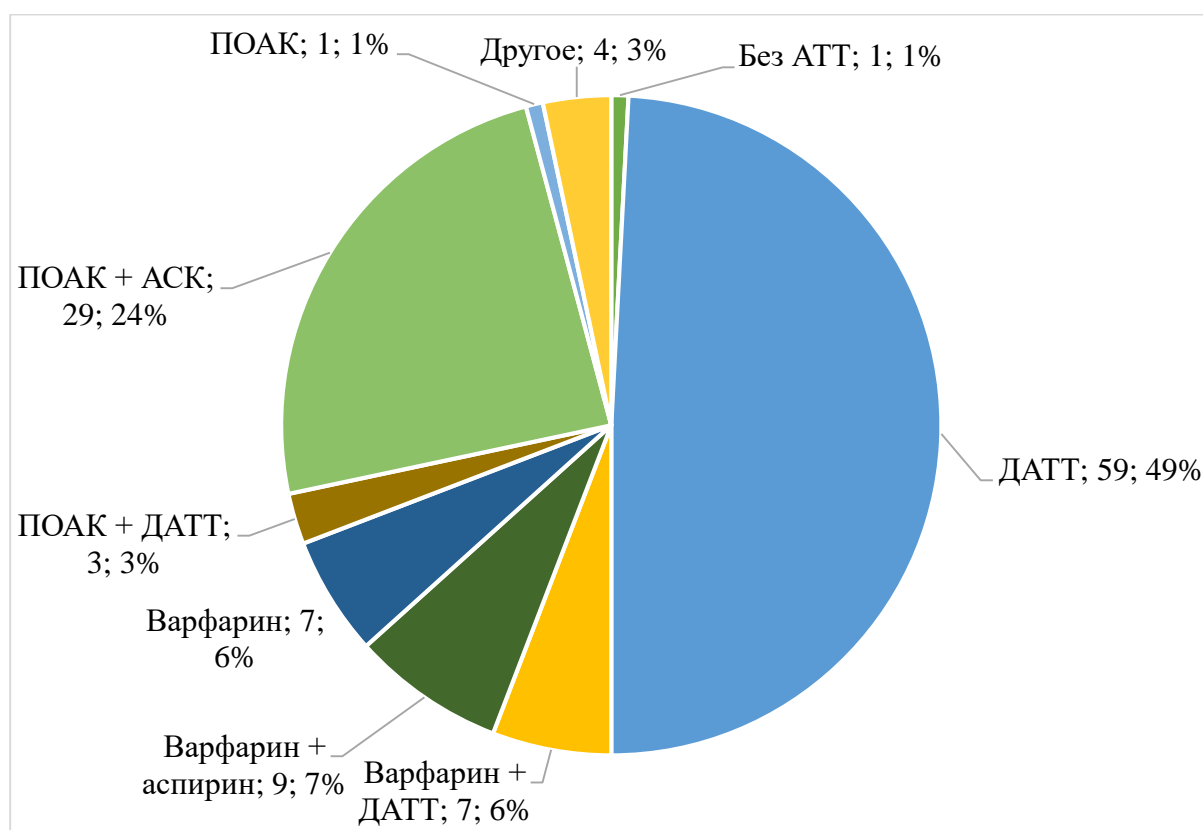


Рисунок 2.9 – Структура АТТ после имплантации окклюдера УЛП в основной группе по состоянию на время выписки. Количество пациентов на рисунке дано в виде абсолютных и относительных значений (тип АТТ; n; %). Под ДАТТ всегда подразумевалась комбинация клопидогрела с АСК. В разделе «другое» одному пациенту был назначен эноксапарин в лечебной дозе, одному – эноксапарин в лечебной дозе в сочетании с ДАТТ, двум – ПОАК + клопидогрел.

Пациенты, которым впервые назначались АСК и/или клопидогрел, получали нагрузочные дозы данных препаратов перед вмешательством (300 мг АСК и 300-600 мг клопидогрела). ПОАК или варфарин в схемах назначались через 3-5 часов

после завершения вмешательства, после нормализации или субнормализации АВС (<150 с). В случае назначения пациенту в рамках послеоперационной АТТ варфарина, в первые несколько дней после вмешательства параллельно пациент получал эноксапарин в лечебной дозе с отменой при достижении целевого значения МНО 2-3.

2.3.7 Послеоперационное ведение и обследование

После оперативного вмешательства пациенты наблюдались в БИТ отдела неотложной кардиологии. В БИТ осуществлялся мониторинг ЭКГ, периферической сатурации артериальной крови кислородом, АД неинвазивным методом, диуреза, а также наблюдение за местным статусом в области повязки в месте пункции. При наличии показаний проводилась прикроватная трансторакальная ЭхоКГ.

Через 24 часа наблюдения при отсутствии осложнений пациенты переводились в линейное кардиологическое отделение, из которого были направлены, для дальнейшего наблюдения.

В послеоперационном периоде проводился стандартный лабораторный и инструментальный контроль возможных осложнений (Таблица 2.7).

Таблица 2.7 – послеоперационное обследование пациентов в основной группе

Срок выполнения	Тип исследования	Цель исследования
1 сутки	Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой	Исключение геморрагических и инфекционных осложнений
3 сутки	Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови (креатинин, мочевины, калий, натрий, хлор)	Исключение геморрагических и инфекционных осложнений, контраст-индуцированной нефропатии, скрининг электролитных нарушений
3 сутки	Рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях, трансторакальная ЭхоКГ	Контроль положения окклюдера, скрининг послеоперационных осложнений (в т.ч. отсроченный гемоперикард)

Неблагоприятные события тромбоемболического, геморрагического и иного характера регистрировались в течение всего внутригоспитального послеоперационного периода.

В случае отсутствия препятствующих осложнений на 4 сутки после оперативного вмешательства осуществилась выписка пациента.

2.3.8 Оценка и анализ периоперационного ведения пациентов

В рамках задачи исследования по оптимизации периоперационного ведения пациентов нами оценивался ряд аспектов.

Был выполнен анализ связи визуализации УЛП с техническими и клиническими исходами оперативного вмешательства. В частности, исследовалась роль дополнительной визуализации методом МСКТ сердца с внутривенным контрастированием. Также проводился поиск ассоциаций между анатомическими и функциональными особенностями УЛП, типом и размером имплантированного окклюдера УЛП и исходами вмешательства. Сопоставлялся предоперационно запланированный и фактически имплантированный тип и размер устройства, проводился детальный анализ случаев несовпадения.

Также нами исследовалась ассоциация типа анестезиологического пособия и периоперационной визуализации с техническими и клиническими исходами. Проводилось сопоставление общей анестезии на фоне постоянного контроля ЧПЭхоКГ с сочетанной местной анестезией и внутривенной седацией на фоне интермиттирующей ЧПЭхоКГ во время критических точек вмешательства (ТСП, контроль позиционирования устройства).

2.3.9 Краткосрочная оценка эффективности и безопасности вмешательства

Для оценки эффективности и безопасности вмешательства в краткосрочном и отдаленном периоде нами использовался Мюнхенский консенсусный документ 2016 года, содержащий определения технического и операционного успеха, а также

всех возможных осложнений [151], а также критерии кровотечений, принятые в регистре GARFIELD (Таблицы А-Я, Приложение 1 [84]).

Эффективность вмешательства в краткосрочном оценивалась в соответствии со стандартными критериями успеха имплантации устройства, а также технического и процедурного успеха вмешательства. Основные параметры, по которым оценивалась процедура имплантации окклюдера: 1) изоляция УЛП; 2) отсутствие осложнений, связанных с устройством (эмболизация устройством, эрозия в месте прилегания устройства, клинически значимое стенозирование прилежащих структур сердца, поражение иных структур сердца при миграции устройства, тромбоз устройства, разрушение устройства, инфицирование устройства с развитием эндокардита и т.п.); 3) отсутствие краевого потока крови более 3 и более 5 мм по данным цветного доплеровского картирования при ЧП-ЭхоКГ.

Безопасность вмешательства в краткосрочном периоде оценивалась, начиная с момента индукции анестезии, в течение всего периода госпитализации или в течение первых 7 дней в случае более ранней выписки. Учитывались следующие события:

- процедурная и немедленная процедурная смертность;
- ИИ, ТИА, СЭ;
- все кровотечения с дальнейшей классификацией в соответствии с критериями регистра GARFIELD (в т. ч. геморрагический инсульт, гемоперикард);
- местные осложнения в области сосудистого доступа;
- осложнения выбранного типа анестезиологического пособия: непрогнозируемые трудные дыхательные пути, острые сердечно-сосудистые события, аллергические и анафилактические реакции, послеоперационный делирий, повреждение прилежащих органов при интубации трахеи, злокачественная гипертермия, послеоперационная тошнота и рвота, аспирационная пневмония, угнетение дыхания, пробуждение под общей анестезией, повреждение периферических нервов и пр.;

- непосредственные осложнения вмешательства (воздушная эмболия, ранний тромбоз окклюдизирующего устройства, повреждение прилежащих анатомических структур, гемоперикард и тампонада сердца);
- ОПП и КИ-ОПП;
- внутригоспитальные инфекционные осложнения.

Девайс-ассоциированный тромбоз анализировался прицельно – проводился поиск предикторов данного события и его ассоциаций с ТЭО.

Также в рамках анализа безопасности имплантации окклюдера УЛП оценивалось время флюороскопии, время проведения вмешательства, объем использованного контрастного вещества.

Для реализации дополнительной задачи исследования проводился сравнительный анализ двух использованных типов устройств – Watchman и Amplatzer Amulet – с точки зрения как краткосрочных исходов имплантации по критериям, описанным в этом параграфе выше, так и отдаленных исходов в течение 3-х лет наблюдения.

2.4 Второй этап исследования

На втором этапе исследования осуществлялось отдаленное наблюдение пациентов основной группы и групп альтернативного лечения в течение запланированного трехлетнего периода. Оценивались отдалённые исходы с точки зрения эффективности и безопасности проводимой терапии. Контрольные точки наблюдения были запланированы на 45 сутки, через 6 месяцев, 1, 2 и 3 года от проведения вмешательства в контрольной группе или от момента включения в группах альтернативного лечения.

2.4.1 Контрольные визиты

Сбор данных о клинических событиях и исходах в течение срока наблюдения после выписки для основной группы или после включения для групп

альтернативного лечения происходил в пяти контрольных точках наблюдения. Для этого пациенты из основной группы посещали плановые визиты, на которых проводился сбор анамнеза и ЧПЭхоКГ. Контакт с пациентами из групп альтернативного лечения осуществлялся путем как очных визитов, так и телефонных звонков.

В каждой точке собирались следующие анамнестические и лабораторно-инструментальные данные:

- общая и сердечно-сосудистая смертность с указанием конкретной причины смерти;
- ИИ, ТИА, СЭ;
- геморрагические осложнения, классифицируемые в соответствии с критериями из регистра GARFIELD;
- для основной группы: отдаленные осложнения, ассоциированные с имплантацией окклюдера УЛП – поздний гемоперикард и перикардит, эрозия и компрессия прилежащих анатомических структур, поздняя эмболизация устройства, девайс-ассоциированный тромбоз и пр.;
- для основной группы: данные стандартного протокола ЧПЭхоКГ с прицельной оценкой ЛП и УЛП;
- данные о форме ФП, текущей частоте и длительности пароксизмов ФП в случае пароксизмальной формы;
- данные о принимаемой АТТ, о дозировках антитромботических препаратов, для варфарина – о контроле МНО;
- данные о текущей антиаритмической терапии;
- данные о применении препаратов, влияющих на течение сердечной недостаточности (иАПФ, БРА, АРНИ, бета-блокаторы, антагонисты минералкортикоидных рецепторов), диуретиков с дозировкой;
- данные о наличии ХСН, текущем функциональном классе по NYHA, уровне BNP, перенесенных декомпенсациях ХСН, потребовавших госпитализации;
- данные о госпитализациях с указанием причин;

- для групп ПОАК и варфарина: данные о приверженности пациентов к приему антикоагулянтов;
- данные стандартного протокола трансторакальной ЭхоКГ через 3 года наблюдения.

План обследования на контрольных визитах представлен в Таблице 2.8.

Таблица 2.8 – Обследование в контрольных точках наблюдения

Параметры	Основная группа (группа окклюдера УЛП; n = 120)	Контрольные группы (группы ПОАК, варфарина, отсутствия профилактики ТЭО; n = 259)
Методология	Очный визит с выполнением анализов крови (МНО, BNP) и ЧПЭхоКГ	Телефонный звонок и данные анализов крови, выполненных по месту жительства (МНО, BNP)
Контрольные визиты		
45 дней	Сбор анамнеза, ЧПЭхоКГ, BNP, МНО	Сбор анамнеза, BNP, МНО
6 месяцев	Сбор анамнеза, ЧПЭхоКГ, BNP, МНО	Сбор анамнеза, BNP, МНО
1 год	Сбор анамнеза, ЧПЭхоКГ, BNP, МНО	Сбор анамнеза, BNP, МНО
2 года	Сбор анамнеза, ЧПЭхоКГ, BNP, МНО	Сбор анамнеза, BNP, МНО
3 года	Сбор анамнеза, ЧПЭхоКГ, BNP, МНО, трансторакальная ЭхоКГ	Сбор анамнеза, BNP, МНО, трансторакальная ЭхоКГ

2.4.2 Первичные и вторичные конечные точки

Полученные в краткосрочном и долгосрочном наблюдении данные подлежали анализу для оценки эффективности и безопасности выбранной стратегии профилактики ТЭО как основной цели данной работы.

Первичная конечная точка:

- Кумулятивная частота прогноз-определяющих негативных исходов: кумулятивная частота смерти от всех причин + ИИ/ТИА/СЭ + больших и клинически значимых кровотечений по критериям регистра GARFIELD.

Вторичные конечные точки:

- комбинированная конечная точка эффективности: кумулятивная частота смерти от всех причин + частота ИИ/ТИА/СЭ;
- комбинированная конечная точка безопасности: кумулятивная частота больших и клинически значимых кровотечений по критериям регистра GARFIELD;
- осложнения эндоваскулярной изоляции УЛП в госпитальном периоде;
- кумулятивная частота смерти от всех причин, ИИ, ТИА, СЭ у пациентов после изоляции УЛП во внутригоспитальном периоде;
- смертность от всех причин во всех группах в конце общего периода наблюдения;
- сердечно-сосудистая смертность во всех группах в конце общего периода наблюдения;
- кумулятивная частота ИИ, ТИА и СЭ во всех группах в конце общего периода наблюдения;
- частота больших кровотечений по критериям регистра GARFIELD;
- частота фатальных кровотечений по критериям регистра GARFIELD.
- кумулятивная частота отдаленных осложнений имплантации окклюдера УЛП (тампонада сердца, повреждения пищевода, тромбоз устройства, инфицирование устройства с развитием эндокардита, эрозия в месте прилегания устройства, клинически значимое стенозирование прилежащих структур сердца, поражение иных структур сердца при миграции устройства, разрушение устройства) в конце общего периода наблюдения;
- прогрессирование ФП (переход из пароксизмальной в персистирующую, длительно персистирующую или постоянную форму) во всех группах в конце общего периода наблюдения;
- частота развития de novo или прогрессирования ХСН у пациентов во всех группах в конце общего периода наблюдения (критерии подробно будут описаны в соответствующем разделе результатов работы);

- балл по шкале Мориски <6 в группах варфарина и ПОАК через год от момента включения;
- факт самостоятельной отмены АК в группах пациентов, принимающих ПОАК или варфарин, через 45 дней, 6 месяцев, 1 год, 2 года, 3 года с момента включения.

В этой части исследования также использовались определения из Мюнхенского консенсуса [151].

Сравнительная оценка стратегий профилактики ТЭО проводилась в рамках двух когорт: с противопоказаниями к продленному приему АК и без противопоказаний к такой терапии. В рамках когорты I сравнивались две группы:

- группа окклюдера (основная группа, $n = 75$);
- группа без профилактики ТЭО (группа альтернативного лечения, $n = 60$).

Внутри когорты II проводилось сопоставление трех групп:

- группа окклюдера (основная группа, $n = 45$);
- группа ПОАК (группа альтернативного лечения, $n = 99$);
- группа варфарина (группа альтернативного лечения, $n = 100$).

Для реализации дополнительных задач данного исследования проводился анализ связи типа АТТ с клиническими исходами после имплантации окклюдера УЛП внутри основной группы. Для этого пациенты в основной группе были разделены на подгруппы ПОАК \pm антиагреганты, варфарин \pm антиагреганты и ДАТТ (АСК + клопидогрел). Дальнейшая оценка отдаленного периода наблюдения (включался 1 год после вмешательства) проводилась по тем же конечным точкам, что и основной анализ.

Кроме того, нами изучались потенциальные отдаленные последствия имплантации окклюдера УЛП – влияние на течение фибрилляции предсердий и ХСН. Проводился сравнительный анализ естественного течения этих заболеваний (в группах альтернативного лечения) с течением после имплантации окклюдера УЛП в отдаленном периоде в течение 3-х лет наблюдения.

Для оценки течения ФП изучались исходы у пациентов с исходно пароксизмальной или персистирующей формой ФП. В качестве конечной точки было принято прогрессирование ФП – переход в постоянную или длительно персистирующую форму в течение 3-х лет наблюдения. Дизайн этой части исследования представлен на Рисунке 2.10.



Рисунок 2.10 – Дизайн части исследования, изучающей связь имплантации окклюдера УЛП с течением ФП [11]

С целью анализа течения ХСН пациенты были разбиты на две когорты, в зависимости от наличия ХСН на момент включения (Рисунок 2.11).



Рисунок 2.11 – схема части исследования, изучающей связь установки окклюдера с течением и развитием ХСН

Для постановки данного диагноза использовалось стандартное определение ХСН из клинических рекомендаций ЕОК 2021 года [107] и расширенный алгоритм диагностики ХСН с сохранной фракцией выброса из консенсуса ЕОК 2019 года [125]. Для пациентов, исходно имеющих ХСН, анализировались следующие конечные точки:

- декомпенсация ХСН;
- госпитализация по поводу декомпенсации ХСН;
- прогрессирование ФК ХСН по классификации NYHA в течение 3-х лет наблюдения.

Под декомпенсацией ХСН подразумевалось резкое нарастание или возникновение одышки, сопровождавшееся признаками застоя крови по большому и/или малому кругу кровообращения (повышение ЦВД, признаки отёка лёгких и/или нарастания периферических отёков). Как госпитализация по поводу декомпенсации ХСН регистрировалась любая госпитализация, связанная с нарастанием симптомов сердечной недостаточности. Прогрессирование ФК ХСН

регистрировалось при увеличении значения функционального класса хотя бы на одно значение при плановом осмотре или при госпитализации по поводу ХСН.

В группе пациентов, у которых исходно не была диагностирована ХСН, в качестве конечной точки регистрировалось развитие ХСН de novo. В этом случае диагноз ХСН ставился в соответствии с критериями Европейского кардиологического общества и Российских клинических рекомендаций при плановом обследовании или при обращении в связи с жалобами на симптомы ХСН (Таблица 2.9) [23, 107].

Таблица 2.9 – Определения конечных точек в части исследования, связанной с изучением связи имплантации окклюдера УЛП с течением ХСН

Термин	Симптомы	Лабораторные критерии	Визуализация
Развитие ХСН de novo с низкой ФВЛЖ	Возникновение одышки и/или периферических отёков	Повышение NT-proBNP более 365 нг/мл	Снижение ФВЛЖ менее 40% при исходно нормальном значении
Развитие ХСН de novo с сохранной ФВЛЖ	Критерии диагностики ХСНсФВ Европейского кардиологического общества (Приложение 1)		
Повышение функционального класса ХСН	Нарастание выраженности одышки, соответствующее более высокому ФК ХСН по сравнению с предыдущим осмотром	-	-
Декомпенсация ХСН	Резкое (в течение месяца) нарастание одышки и/или периферических отёков с повышением функционального класса до III или IV	Повышение NT-proBNP (выше исходного или более 365 нг/мл при нормальном исходном)	Один или более из следующих критериев: - признаки повышения ЦВД по данным ЭхоКГ - признаки венозного застоя в лёгких 2 и более степени по данным РГ ОГК - признаки венозного застоя в лёгких по данным УЗИ (более 3 В-линий в 1 секторе) - повышение СДЛА (выше нормы или по сравнению с предыдущим осмотром) по данным ЭхоКГ

Также в данном исследовании проводилась оценка приверженности к терапии АК в группах ПОАК и варфарина. Пациенты в этих группах при включении проходили дополнительный опросник приверженности Мориски и последующий контроль осуществлялся в каждой контрольной точке отдаленного наблюдения. Изучался уровень приверженности, оцененный как 1) балл менее 6 по шкале Мориски и 2) факт самостоятельной отмены препарата, и его ассоциация с частотой неблагоприятных исходов (общая смертность, ИИ/ТИА/СЭ, большие и клинически значимые кровотечения по критериям регистра GARFIELD).

2.5 Статистический анализ

Создание базы данных и большая часть статистического анализа выполнялись с применением статистической программы IBM SPSS Statistics, версии 28. Расчет частоты исходов, выраженной в n на 100 пациенто-лет, проводился в Microsoft Excel. Расчет размера выборки проводился с применением онлайн-калькулятора по стандартной формуле.

2.5.1 Расчет размера выборки

Расчет размера выборки проводился с точки зрения реализации основной цели диссертации – оценки связи различных типов профилактики ТЭО с отдаленными исходами у пациентов с ФП. Для расчета использовался онлайн-калькулятор, основанный на методе Шоенфилда для оценки размера выборки для анализа выживаемости [139].

Для технической выполнимости исследования мы планировали набрать такое количество пациентов, чтобы критерии превосходства могли быть выполнимы хотя бы для конечной точки кумулятивной частоты прогноз-определяющих негативных исходов, суммирующей и события эффективности, и безопасности (общая смертность + ИИ/ТИА/СЭ + большие и клинически значимые кровотечения).

В качестве вероятности ошибки I рода нами было принято значение 0,05, ошибки II рода – 20% (мощность исследования – 80%). Соотношение размера сравниваемых групп – $q_1/q_0 = 0,43/0,57$.

Поскольку на момент планирования данного исследования не было литературных данных о сравнении режимов АТТ по выбранной нами конечной точке, для оценки предполагаемого отношения рисков мы выполнили пилотное исследование. Мы сравнили риски неблагоприятных событий в группах без противопоказаний к антикоагулянтам (группа окклюдера I, $n = 15$ против группы варфарина, $n = 35$ и группы ПОАК, $n = 35$) и с противопоказаниями к приему антикоагулянтов (группа окклюдера II, $n = 15$ против группы без профилактики ТЭО, $n = 28$) за 2 года наблюдения. Исходя из полученных данных, предварительное отношение рисков (RH, related hazard) в группах без противопоказаний составило – 0,35 и 0,33 для сопоставления с ПОАК и варфарином, соответственно, а в группах с противопоказаниями – 0,25. Частота событий в группах альтернативного лечения (BER_0 – Baseline Event Rate) составила 0,20 в год для группы ПОАК, 0,25 в год для группы варфарина и 0,35 для группы без профилактики ТЭО.

Также в формулу входили расчетные данные о частоте цензурированных событий (CR – Censoring Rate) в группах и данные о планируемой длительности наблюдения (FU – Follow-Up) – 3 года.

Результаты расчетов представлены в Таблице 2.10.

Таблица 2.10 – Результаты расчета размера выборки для исследования

Сравниваемые группы	Количество больных и событий в исследуемой группе	Количество больных и событий в группе контроля
Группа окклюдера I против ПОАК	$n = 89$ ожидаемые события = 7	$n = 118$ ожидаемые события = 22
Группа окклюдера I против варфарина	$n = 64$ ожидаемые события = 6	$n = 85$ ожидаемые события = 20
Группа окклюдера II против группы отсутствия профилактики ТЭО	$n = 31$ ожидаемые события = 3	$n = 41$ ожидаемые события = 14

2.5.2 Сопоставление групп

Сопоставление групп проводилось стандартными методами с применением статистической программы IBM SPSS Statistics, версия 28. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Проверка на нормальность распределения количественных показателей проводилась методом Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса при $n > 50$ и методом Шапиро-Уилка при $n < 50$. При нормальном распределении и сравнении двух групп использовался t-критерий Стьюдента при равенстве дисперсий и t-критерий Уэлча при различающихся дисперсиях. При сравнении трех групп по нормально распределенному количественному признаку использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). В качестве апостериорного критерия при однородности дисперсий по тесту Левиня применялся критерий Тьюки, а при разнородных дисперсиях – критерий Геймса-Хауэлла.

Для непараметрического анализа количественных данных в двух группах применялся U-критерий Манна-Уитни, в трех группах – критерий Краскела-Уоллиса с поправкой на множественность сравнений Бонферрони.

Для сравнения связанных совокупностей в двух точках по количественному признаку при нормальном распределении применялся парный t-критерий Стьюдента, при отличном от нормального распределении – критерий Уилкоксона. Для совокупной оценки связанных совокупностей во всех точках наблюдения по нормально распределенному признаку использовался метод ANOVA с повторными измерениями, при отсутствии нормального распределения – критерий Фридмана.

Анализ номинальных данных выполнен при помощи критерия χ^2 , точного критерия Фишера. При сравнении в 3-х группах или при сравнении по мультиномиальному признаку использовались многопольные таблицы с post-hoc анализом методом χ^2 с поправкой на множественность сравнений Бенджамини-Хохберг.

Для выполнения задачи анализа связи имплантации окклюдера с течением ФП для преодоления разнородности исходных групп по ряду важных факторов

применялся метод псевдорандомизации. Подробно применение этого метода в рамках этой исследовательской задачи будет изложено в соответствующей главе результатов.

Кривые дожития были построены по методу Каплан-Мейера с оценкой статистической значимости с помощью лог-ранк критерия Мантеля-Кокса. Для выявления предикторов неблагоприятных исходов использовался многофакторный анализ методом регрессии Кокса с расчетом скорректированного отношения рисков (АНР, adjusted hazard ratio). Для отбора факторов для тестирования в многофакторные модели выполнялся однофакторный анализ также методом регрессии Кокса. Факторы со значением $p \leq 0,2$ в однофакторном анализе далее тестировались с отбором значимых факторов (порог значимости $p < 0,05$) в итоговую многофакторную модель методами включения или исключения Вальда. Более подробное описание многофакторных моделей будет описано при каждом применении данного метода в разделе результатов.

2.6 Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Общая демографическая и клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование согласно критериям включения и невключения для обоих разделов работы, представлена в Таблице 2.11.

Таблица 2.11 – Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов в исследовании

Параметр	Значение (n = 379)
Возраст, лет	67,0 (ИКР: 61-74)
Мужской пол, % (n)	49,9% (189/379)
ИМТ, кг/м ²	29,6 (ИКР: 26,9-32,7)
Пароксизмальная ФП, % (n)	57,0% (216/379)
Курение, % (n)	14,5% (55/379)
АГ, % (n)	63,6% (241/379)
СД, % (n)	28,2% (107/379)
ОНМК, % (n)	25,3% (96/379)
- по геморрагическому типу	28,7% (27/94)

Продолжение таблицы 2.11

ТИА, % (n)	7,4% (28/379)
Артериальная эмболия, % (n)	4,7% (18/379)
ИБС, % (n)	29,3% (111/379)
ИМ, % (n)	19,5% (74/379)
ЧКВ в анамнезе, % (n)	19,0% (72/379)
КШ в анамнезе, % (n)	3,4% (13/379)
Эрозивно-язвенное поражение ЖКТ, % (n)	23,0% (87/379)
Заболевания печени, % (n)	5,8% (22/379)
ХОБЛ/бронхиальная астма, % (n)	4,7% (18/379)
Активная онкология, % (n)	2,9% (11/379)
Онкология в анамнезе, % (n)	7,4% (28/379)
Периферический атеросклероз, % (n)	19,8% (75/379)
ХСН, % (n)	35,9% (136/379)
ФВ, %	60 (ИКР: 55-60)
КДР, см	5,3 (ИКР: 5,0-5,7)
СДЛА, мм рт.ст.	30 (ИКР: 25-35)
ХБП (С3а и выше), % (n)	20,8% (79/379)
Кровотечение*, % (n)	21,9% (83/379)
Индекс коморбидности Чарльсона, балл	5 (ИКР: 4-7)
Шкала CHA2DS2-VASc, балл	4 (ИКР: 3-5)
- CHA2DS2-VASc ≥ 5 , % (n)	31,1% (118/379)
Шкала HAS-BLED, балл	2 (ИКР: 1-3)
- HAS-BLED ≥ 3 , % (n)	40,1% (151/379)
Препараты при выписке	
ПОАК, % (n)	28,8% (109/379)
Варфарин, % (n)	33,2% (125/377)
Клопидогрел, % (n)	34,3% (130/379)
АСК, % (n)	47,8% (181/379)
Бета-блокаторы, % (n)	66,2% (251/379)
Ингибиторы АПФ, % (n)	56,5% (214/379)
БРА, % (n)	25,9% (98/379)
АМКР, % (n)	19,5% (74/379)
Петлевые диуретики, % (n)	29,6% (112/379)
Статины, % (n)	69,4% (263/379)
Амиодарон, % (n)	7,4% (28/379)
Сотагексал, % (n)	20,1% (76/379)
Пропафенон, % (n)	4,7% (18/379)
Лаптаконитина гидробромид, % (n)	12,9% (49/379)

*большие или клинически значимые по критериям регистра GARFIELD.

Медиана возраста пациентов в выборке составила 67 лет (ИКР: 61-74), соотношение мужчин и женщин приблизительно 1:1. Все включенные пациенты имели высокий риск тромбоэмболических осложнений. Медиана CHA2DS2-VASc составила 4 балла (ИКР: 3-5). При этом доля пациентов особо высокого риска ТЭО

с баллом по шкале CHA2DS2-VASc ≥ 5 была равна 31,1% (118/379). В исследование набирались пациенты с различным значением риска кровотечений для объективного представления целевой популяции пациентов. Медиана балла по шкале HAS-BLED составила 2 (ИКР: 1-3). При этом доля пациентов с высоким риском кровотечений была достаточно высока – 40,1% (151/379). Структура пациентов по баллам по шкалам CHA2DS2-VASc и HAS-BLED (Рисунок 2.12). Также исследуемая выборка отличалась высокой коморбидностью с медианой индекса коморбидности Чарльсона 5 баллов (ИКР: 4-7).

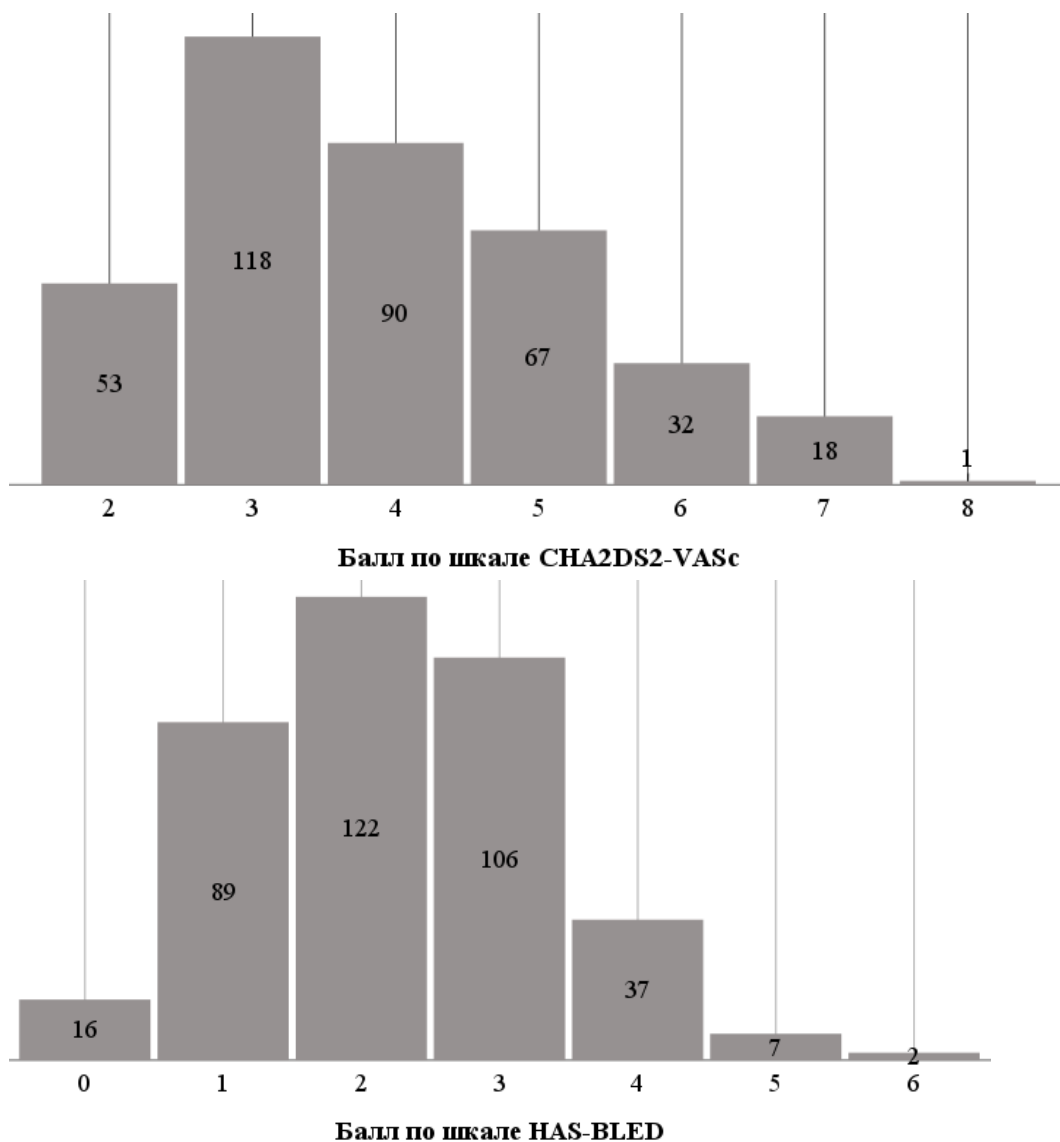


Рисунок 2.12 – Частота пациентов с различным количеством баллов по шкалам CHA2DS2-VASc и HAS-BLED в общей когорте

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Общая характеристика пациентов в группе окклюдера

Суммарно в группу окклюдера было включено 120 пациентов: 74 в когорту I (с противопоказаниями к длительному приему АК) и 46 в когорту II (без противопоказаний к АК). Пациентам из когорты II имплантация окклюдера выполнялась в связи с категорическим отказом от приема АК по различным причинам. Структура противопоказаний к длительному приему АК у пациентов из когорты I представлена на Рисунке 3.1.



Рисунок 3.1 – Структура противопоказаний к длительному приему АК у пациентов в группе окклюдера из когорты I (n = 74) [19]

Медиана возраста пациентов в группе окклюдера составил 66,5 (ИКР: 59,3-72,0), 50% среди них были женщины (Таблица 3.1). Медиана индекса коморбидности Чарльсона (ИКЧ) в группе окклюдера – 5,5 (ИКР: 4-7) баллов, что

соответствует 8,9% вероятности 10-летней выживаемости, т.е. достаточно коморбидной категории больных.

Таблица 3.1 – Исходные клиничко-анамнестические характеристики пациентов в группе окклюдера [15, 19]

Параметр	Общая группа* (n = 120)	Из когорты I* (n = 74)	Из когорты II* (n = 46)	p**
Возраст, лет	66,5 (59,3-72,0)	67,0 (60,0-76,0)	66,0 (58,8-68,0)	0,027
Мужской пол	50% (60/120)	56,8% (42/74)	39,1% (18/46)	0,060
ИМТ, кг/м ²	29,7 (26,1-33,1)	29,7 (26,1-32,7)	30,9 (26,0-34,3)	0,453
Пароксизмальная ФП	32,5% (39/120)	32,4% (24/74)	32,6% (15/46)	>0,999
Курение	15,0% (18/120)	9,5% (7/74)	23,9% (11/46)	0,038
Заболевания в анамнезе				
АГ	58,3% (70/120)	56,8% (42/74)	60,9% (28/46)	0,657
СД	25,0% (30/120)	23,0% (17/74)	28,3% (13/46)	0,515
ОНМК	36,7% (44/120)	12,2% (9/74)	28,3% (13/46)	0,132
- по геморрагическому типу	7,5% (9/120)	41,9% (31/74)	0% (0/46)	0,013
ТИА	5,0% (6/120)	4,1% (3/74)	6,5% (3/46)	0,674
Артериальная тромбоэмболия	5,8% (7/120)	5,4% (4/74)	6,5% (3/46)	>0,999
ИБС	33,3% (40/120)	39,2% (29/74)	23,9% (11/46)	0,084
Перенесенный ИМ	25,0% (30/120)	27,0% (20/74)	21,7% (10/46)	0,515
ЧКВ	21,7% (26/120)	25,7% (19/74)	15,2% (7/46)	0,254
КШ	5,0% (6/120)	5,4% (4/74)	4,3% (2/46)	>0,999
Эрозии/язвы ЖКТ (и активные, и перенесенные)	30,8% (37/120)	37,8% (28/74)	19,6% (9/46)	0,035
Заболевания печени (класс В или С по Чайлд-Пью)	2,5% (3/120)	4,1% (3/74)	0% (0/46)	0,285
БА/ХОБЛ	3,3% (4/120)	5,4% (4/74)	0% (0/46)	0,297
Активное новообразование	1,7% (2/120)	2,7% (2/74)	0% (0/46)	0,523
Онкологическое заболевание в ремиссии	5,8% (7/120)	8,1% (6/74)	2,2% (1/46)	0,248
Заболевания щитовидной железы (гипер-/гипотиреоз, в т.ч. субклинические)	22,5% (27/120)	20,3% (15/74)	26,1% (12/46)	0,458
Периферический атеросклероз (гемодинамически значимая бляшка)	15,8% (19/120)	17,6% (13/74)	13,0% (6/46)	0,612
ХСН	35,8% (43/120)	31,1% (23/74)	43,5% (20/46)	0,169
Сниженная ФВ	6,7% (8/120)	8,1% (6/74)	4,3% (2/46)	0,709

Продолжение таблицы 3.1

ФК ХСН по NYHA:				
- I	25,6% (11/43)	21,7% (5/23)	30,0% (6/20)	0,582
- II	67,4% (29/43)	73,9% (17/23)	60,0% (12/20)	
- III	7,0% (3/43)	4,2% (1/23)	10,0% (2/20)	
ХБП (С3а и выше)	25,0% (30/120)	17,6% (13/74)	37,0% (17/46)	0,017
Кровотечения† в анамнезе:	50,0% (60/120)	68,9% (51/74)	19,6% (9/46)	<0,001
- клинически значимое	69,0% (40/58)	63,3% (31/49)	100% (9/9)	
- большое	31,0% (18/58)	36,7% (18/49)	0% (0/0)	
Стратификация риска				
Сумма баллов по шкале CHA2DS2-VASc	4 (3-5)	4 (3-5)	4 (3-5)	0,035
- CHA2DS2-VASc ≥ 5	33,3% (40/120)	41,9% (31/74)	19,6% (9/46)	0,012
Сумма баллов по шкале HAS-BLED	3 (2-3)	3 (2-3)	3 (2-3)	0,315
- HAS-BLED ≥ 3	56,7% (68/120)	59,5% (44/74)	52,2% (24/46)	0,434
Особенно высокий риск кровотечений*	62,5% (75/120)	68,9% (51/74)	52,2% (24/46)	0,065
Группа высокого риска ИИ/ТЭ и высокого риска кровотечений**	28,3% (34/120)	36,5% (27/74)	15,2% (7/46)	0,012
Индекс коморбидности Чарльсона, балл	5,5 (4-7)	6 (4,75-7)	5 (3-7)	0,097
Лекарственный анамнез (пациенты имели опыт приема АКТ)				
Тип ПОАК в анамнезе (преимущественно):				
- ривароксабан	45,3% (29/64)	40,6% (13/32)	50,0% (16/32)	0,258
- аписабан	23,4% (14/64)	18,8% (6/32)	28,1% (9/32)	
- дабигатран	31,3% (20/64)	40,6% (13/32)	21,9% (7/32)	
Редуцированная доза ПОАК	32,8% (21/64)	37,5% (12/32)	28,1% (9/32)	0,424
Побочные явления, ассоциированные с ПОАК	43,8% (28/64)	56,3% (18/32)	31,3% (10/32)	0,044
Побочные явления, ассоциированные с варфарином	66,1% (37/56)	80,0% (32/40)	31,3% (5/16)	0,001

* HAS-BLED ≥ 3 баллов, или геморрагический инсульт в анамнезе, или кровотечение 3 типа по критериям BARC в анамнезе. ** CHA2DS2-VASc ≥ 5 И отношение к группе особенно высокого риска кровотечений. † большие или клинически значимые малые по критериям регистра GARFIELD

Поскольку среди критериев включения был высокий риск ТЭО, медиана балла по шкале CHA2DS2-VASc была 4 (ИКР: 3-5). При этом у 33,3% пациентов балл по шкале CHA2DS2-VASc ≥ 5 . У 36,7% пациентов в анамнезе ОНМК, у 35,8% – ХСН, у 25% – ХБП.

Медиана балла по шкале HAS-BLED составила 3 (ИКР: 2-3). У половины больных в группе по шкале HAS-BLED было ≥ 3 баллов. Большое или клинически значимое кровотечение по критериям регистра GARFIELD ранее наблюдалось у 50% пациентов. Для дополнительной стратификации риска кровотечений мы ввели дополнительную категорию особенно высокого риска кровотечений, пациенты в которой имели балл по шкале HAS-BLED ≥ 3 и/или большое кровотечение в анамнезе. К этой категории относилось 62,5% больных.

Структура выборки по баллам по шкалам CHA2DS2-VASc и HAS-BLED представлена на Рисунке 3.2.

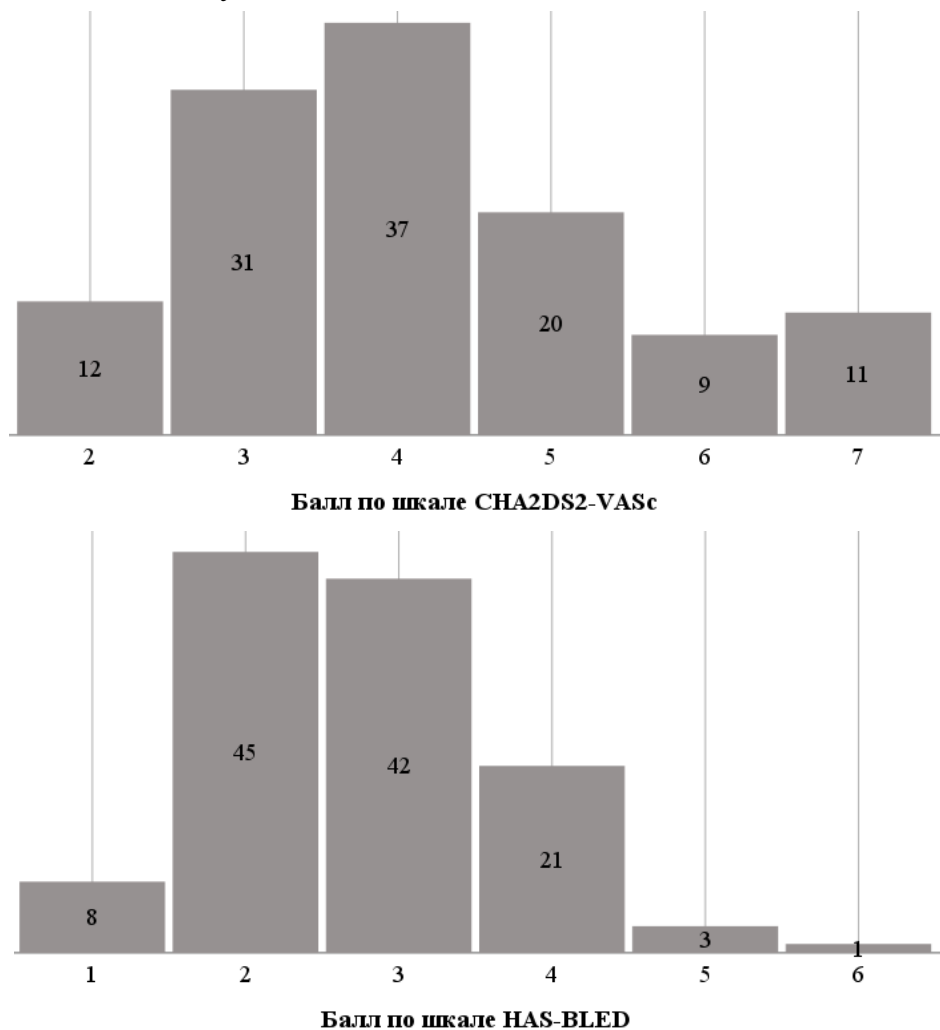


Рисунок 3.2 – Частота пациентов с различным количеством баллов по шкалам CHA2DS2-VASc и HAS-BLED в группе окклюдера УЛП

Одновременно высокий риск ТЭО и кровотечений отмечался у 28,3% пациентов. Также у значительного числа пациентов отмечалась плохая переносимость ОАК: побочные явления в связи с приемом ПОАК отмечались у 43,8% пациентов, с приемом варфарина – у 66,1% больных. На Рисунке 3.3 представлен опыт приема пациентами антитромботической терапии.

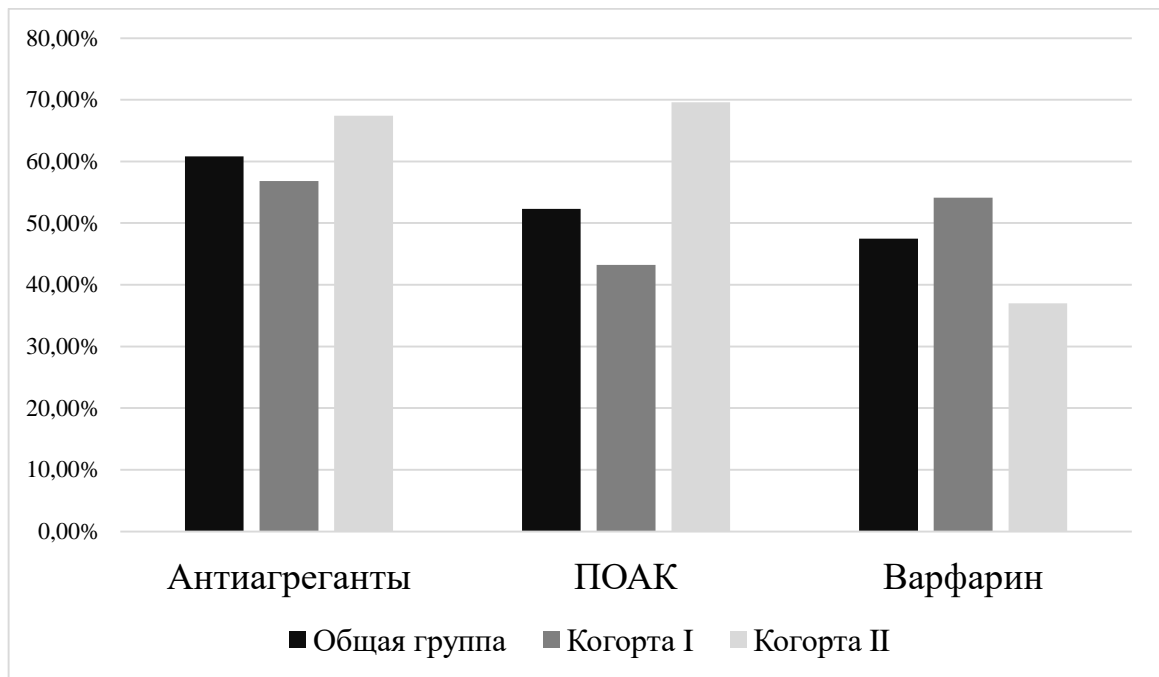


Рисунок 3.3 – Опыт приема пациентами в I и II когорте различных типов антитромботической терапии. Значение $p = 0,005$ для различий по приему ПОАК между когортами I и II

При сопоставлении пациентов в группе окклюдера с противопоказаниями и без противопоказаний к АКТ (Таблица 3.1), пациенты с противопоказаниями были старше, чаще имели геморрагический инсульт, эрозии/язвы ЖКТ, кровотечения в анамнезе и имели более высокий риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc. По риску кровотечений по шкале HAS-BLED пациенты из обеих когорт были сопоставимы. Среди пациентов без противопоказаний к АКТ было больше с ХБП.

3.2 Предоперационная подготовка и ранние исходы оперативного вмешательства

В рамках предоперационной подготовки всем пациентам была выполнена трансторакальная ЭхоКГ и ЧПЭхоКГ, также 38,3% (46/120) выполнялась дополнительная визуализация методом МСКТ сердца с внутривенным контрастированием.

Исходные данные визуализации пациентов в группе окклюдера представлены в Таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Эхокардиографические характеристики пациентов в группе окклюдера [12]

Параметр	Значение
Трансторакальная ЭхоКГ (n = 120)	
Индекс объема ЛП, мл/м ²	56,4 (ИКР: 44,5-87,8)
КДР, см	5,3 (ИКР: 5,0-5,7)
ФВ ЛЖ	60 (ИКР: 55-60)
СДЛА	30 (ИКР: 28-38)
Степень МР \geq умеренная	28,3% (34/120)
Степень диастолической дисфункции ≥ 2 (псевдонормализация)	12,5% (15/120)
Чреспищеводная ЭхоКГ (n = 120)	
Тип анатомии УЛП:	
• куриное крыло	45,0% (54/120)
• ветряной носок	33,3% (40/120)
• цветная капуста	10,8% (13/120)
• кактус	10,8% (13/120)
Потенциально сложная анатомия УЛП	45,0% (54/120)
Максимальный диаметр устья УЛП, мм	22 (ИКР: 20-24)
Степень СЭК:	
• 0	0,8% (1/120)
• I	4,2% (5/120)
• II	70,8% (2/120)
• III	18,3% (22/120)
• IV	5,8% (7/120)
ДМПШ/ООО	14,3% (17/119)
Тромбоз ушка при скрининге*	1,7% (2/120)
МСКТ сердца с внутривенным контрастированием (n = 46)	
Максимальный диаметр устья УЛП, мм	23 (ИКР: 21-26)

*операция была выполнена после резолюции тромба по данным визуализации

Исходя из данных визуализации, а также предпочтений оператора и доступности устройств на момент госпитализации, была запланирована имплантация 93 (77,5%) Watchman (медиана размера – 27 [ИКР: 24-30]) и 27 (22,5%) Amplatzer Amulet (медиана размера – 25 [ИКР: 22-30]).

Результаты оперативного вмешательства представлены в Таблице 3.3. Фактически устройство было имплантировано 119 пациентам, что соответствует успеху имплантации 99,2%. Одному пациенту устройство Watchman не было имплантировано, поскольку при флюороскопии после его раскрытия было обнаружено, что оно не изолирует проксимально расположенную крупную долю УЛП. В связи с недоступностью на момент оперативного вмешательства устройства Amplatzer Amulet было принято решение захватить Watchman обратно в систему доставки и завершить оперативное вмешательство.

Суммарно было имплантировано 92 устройства Watchman и 27 Amplatzer Amulet.

Таблица 3.3 – Данные оперативного вмешательства в основной группе, включая периоперационные и внутригоспитальные исходы [12]

Параметр	Значение
Фактический тип устройства:	
• Watchman	76,7% (92/120)
• Amplatzer Amulet	22,5% (27/120)
Диаметр устья ушка по флюороскопии, мм	22 (ИКР: 20-25)
Фактический размер устройства	27 (ИКР: 24-30)
Вид анестезии:	
• общая анестезия	83,3% (100/120)
• внутривенная седация	16,7% (20/120)
Длительность вмешательства, мин	67,5 (ИКР: 50-75,5)
Время флюороскопии, мин	16 (ИКР: 15-20,75)
Объем израсходованного контрастного вещества, мл	200 (ИКР: 200-300)
Ранние исходы	
Длительность пребывания в стационаре, дней	9,5 (ИКР: 8-12,75)
ПОК >5 мм	0% (0/120)
ПОК 3-5 мм	5,8% (7/120)
Осложнения, связанные с устройством	
Эмболизация устройства (малая)	0,8% (1/120)
Тромбоз устройства	0,8% (1/120)
Осложнения, связанные с процедурой	

Продолжение таблицы 3.3

Клинически значимый интрапроцедурный гемоперикард	0,8% (1/120)
Осложнения сосудистого доступа: • артериовенозное соустье, тромбоз • пульсирующая гематома • неппульсирующая гематома • неппульсирующая гематома, соответствующая критериям большого кровотечения	5,8% (7/120) 0,8% (1/120) 0,8% (1/120) 3,3% (4/120) 0,8% (1/120)
Малое кровотечение места сосудистого доступа	1,7% (2/120)
ОПП	0,8% (1/120)
Другие осложнения	
Внутрибольничные инфекции, не связанные с местом доступа: • пневмония • цистит	4,2% (5/120) 3,3% (4/120) 0,8% (1/120)
Осложнения анестезиологического пособия*	0,8% (1/120)
Стандартные показатели успеха вмешательства	
Успех имплантации	99,2% (119/120)
Технический успех	97,5% (117/120)
Процедурный успех**	90,0% (108/120)

*у одного пациента возник постэкстубационный отек легких, с последующей рефлекторной брадикардией и ЭМД, кратковременной СЛР и реинтубацией. **согласно Мюнхенскому определению (Приложение А), малая эмболизация устройства, инфекционные осложнения вне места доступа и осложнения анестезиологического пособия не учитывались

Технический успех имплантации составил 97,5% (117/120). Наблюдалось 2 осложнения, связанных с устройством – малая эмболизация и тромбоз устройства в раннем послеоперационном периоде. Эмболизация была отнесена к малым, поскольку эмболизированное устройство (Amplatzer Amulet) было в ту же процедуру эндоваскулярно извлечено и заменено на другое (Watchman) с достижением успеха имплантации и без повреждения прилежащих структур. В послеоперационном периоде случаев ПОК >5 мм в исследуемой группе не наблюдалось, в то время как частота ПОК 3-5 мм составила 5,8% (7/120).

Среди осложнений, связанных с процедурой, самыми частыми были сосудистые осложнения. Их общая частота среди всей исследуемой группы составила 5,8% (7/120). Следует отметить, что согласно мюнхенским дефинициям, малое кровотечение места доступа не относится к сосудистым осложнениям. Также наблюдался один случай ОПП, потребовавшего проведения заместительной почечной терапии, и один случай клинически значимого острого гемоперикарда (выполнялся перикардиоцентез). Таким образом, суммарный показатель процедурного успеха составил 90,0% (108/120).

Такие осложнения как большая эмболизация, эрозия, повреждение, инфицирование, перфорация устройства, компрессия/повреждение прилежащих структур, перикардит, любые ТЭО, не связанные с местом доступа кровотечения, а также смерть от любых причин в период госпитализации не наблюдались.

Среди других осложнений, не входящих в мюнхенскую дефиницию, наблюдался один случай постэкстубационного отека легких, связанного с проведением анестезиологического пособия, а также ряд внутрибольничных инфекций (4,2%), большую часть из которых составила внутрибольничная пневмония. На фоне активного скрининга и своевременного лечения усугубления данных осложнений с развитием неблагоприятных исходов не наблюдалось.

Медиана времени пребывания пациентов группы окклюдера в стационаре, включая время предоперационного обследования, составила 9,5 (ИКР: 8-12,75) дней.

3.3 Сопоставление методов визуализации ушка левого предсердия с точки зрения успеха имплантации окклюдера

В рамках данной части исследования мы оценили роль МСКТ сердца с внутривенным контрастированием в предоперационном периоде с точки зрения повышения технического успеха вмешательства и снижения частоты перипроцедурных осложнений. Для этого группу окклюдера мы разделили на две когорты: МСКТ (-) (n = 74) и МСКТ (+) (n = 46). В первой когорте для

предоперационного подбора размера устройства выполнялась только ЧПЭхоКГ, а во второй ЧПЭхоКГ была дополнена визуализацией методом МСКТ.

Поскольку исследование имело наблюдательный характер и не предусматривало рандомизации, назначение МСКТ оставалось на усмотрение лечащих врачей.

Сравнительная характеристика двух исследуемых когорт по исходным параметрам представлена в Таблице 3.4. Пациенты в когорте МСКТ (+) были старше, чаще имели онкологическое заболевание в анамнезе, реже имели диагноз ХСН, а также в данной когорте тромботический риск по шкале CHA2DS2-VASc был выше.

Таблица 3.4 – Сопоставление когорт МСКТ(-) и МСКТ (+) по базовым исходным клинико-anamнестическим характеристикам [12]

Параметр	МСКТ (-) (n = 74)	МСКТ (+) (n = 46)	p
Возраст, лет	65 (ИКР: 59-69)	70 (ИКР: 60,3-75,3)	0,018
Мужской пол	52,7% (39/74)	45,7% (21/46)	0,453
ИМТ, кг/м ²	29,5 (ИКР: 26,0-32,8)	30,3 (ИКР: 27,2-33,3)	0,239
Пароксизмальная ФП	37,8% (28/74)	23,9% (11/46)	0,113
Курение	14,9% (11/74)	15,2% (7/46)	>0,999
АГ	67,6% (50/74)	58,7% (27/46)	0,324
СД	23,0% (17/74)	28,3% (13/46)	0,515
ОНМК	35,1% (26/74)	39,1% (18/46)	0,659
ТИА	6,8% (5/74)	2,2% (1/46)	0,405
Артериальная тромбоэмболия	5,4% (4/74)	6,5% (3/46)	>0,999
ИБС	31,1% (23/74)	28,3% (13/46)	0,743
Перенесенный ИМ	27,0% (20/74)	21,7% (10/46)	0,515
Эрозии/язвы ЖКТ (и активные, и перенесенные)	24,3% (18/76)	39,1% (18/46)	0,085
Заболевания печени (класс В или С по Чайлд-Пью)	2,7% (2/74)	2,2% (1/46)	>0,999
БА/ХОБЛ	5,4% (4/74)	6,5% (3/46)	>0,999
Активное новообразование	1,4% (1/74)	2,2% (1/46)	>0,999
Онкологическое заболевание в ремиссии	1,4% (1/74)	13,0% (6/46)	0,013
Периферический атеросклероз (гемодинамически значимая бляшка)	17,6% (13/74)	13,0% (6/46)	0,612
ХСН	44,6% (33/74)	26,1% (12/46)	0,042
ХБП (С3а и выше)	28,4% (21/74)	19,6% (9/46)	0,278

Продолжение таблицы 3.4

Кровотечения в анамнезе	47,3% (35/74)	54,3% (25/46)	0,453
Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	4 (ИКР: 3-4,25)	4 (ИКР: 3-6)	0,035
Сумма баллов по шкале HAS-BLED	3 (ИКР: 2-3)	3 (ИКР: 2-4)	0,105
Индекс коморбидности Чарльсона, балл	5,5 (ИКР: 4-6,25)	5,5 (ИКР: 4,75-7)	0,186

Данные предоперационной визуализации представлены в Таблице 3.5.

У пациентов из когорты МСКТ(+) чаще отмечалось СЭЖ IV степени по данным предоперационной ЧПЭхоКГ. Это можно объяснить тем, что, получив данные ЧПЭхоКГ, лечащие врачи хотели дополнительно исключить наличие тромбов в УЛП.

Таблица 3.5 – Предоперационная визуализация у пациентов в когортах МСКТ (-) и МСКТ (+) [12]

Параметр	МСКТ (-) (n = 74)	МСКТ (+) (n = 46)	Р
Трансторакальная ЭхоКГ (n = 120)			
Индекс объема ЛП, мл/м ²	55,3 (ИКР: 44,2-66,5)	56,9 (ИКР: 45,5-66,1)	0,586
КДР ЛЖ, см	5,3 (ИКР: 5-5,6)	5,3 (ИКР: 5-5,7)	0,835
СДЛА, мм рт.ст.	29,5 (ИКР: 27-37,8)	32 (ИКР: 30-38)	0,083
Чреспищеводная ЭхоКГ (n = 120)			
Тип анатомии УЛП: • куриное крыло • ветряной носок • цветная капуста • кактус	44,6% (33/74) 33,8% (25/74) 12,2% (9/74) 9,5% (7/74)	45,7% (21/46) 32,6% (15/46) 8,7% (4/46) 13,0% (6/46)	0,880
Потенциально сложная анатомия УЛП	48,6% (36/74)	39,1% (18/46)	0,308
Максимальный диаметр устья УЛП, мм	22 (ИКР: 20-24)	22 (ИКР: 19,8-23,3)	>0,999
Степень СЭЖ: • 0 • I • II • III • IV	1,4% (1/74) 4,1% (3/74) 75,7% (56/74) 17,6% (13/74) 1,4% (1/74)	0% (0/46) 4,3% (2/46) 63,0% (29/46) 19,6% (9/46) 13,0% (6/46)	0,092
СЭЖ IV степени	1,4% (1/74)	13,0% (6/46)	0,013

Продолжение таблицы 3.5

ДМПШ/ООО	9,5% (7/74)	22,2% (10/45)	0,063
МСКТ сердца с внутривенным контрастированием (n = 46)			
Максимальный диаметр устья УЛП, мм	-	23 (ИКР: 21-26)	-

При сопоставлении размеров максимального диаметра устья УЛП, определенных различными методами визуализации (Таблица 3.6), было выявлено, что ЧПЭхоКГ и флюороскопия дают сопоставимые результаты. Размеры устья по МСКТ несколько превышают данные других методов с достижением статистической значимости, однако, размер эффекта невелик – медиана разности полученных диаметров составила 2 (ИКР: 1-2) мм.

Таблица 3.6 – Диаметр устья УЛП по данным различных методов визуализации [12]

Метод визуализации	ЧПЭхоКГ (1)	МСКТ (2)	Флюороскопия (3)	p*
Максимальный диаметр устья ушка, мм	22,0 (ИКР: 20-24)	23,0 (ИКР: 21-26)	22,0 (ИКР: 20-25)	$p_{общ} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} > 0,999$

*по критерию Фридмана с поправкой на множественность сравнений Бонферрони

В Таблице 3.7 и на Рисунке 3.4 представлена сравнительная таблица внутригоспитальных исходов после имплантации окклюдера УЛП в исследуемых когортах.

Таблица 3.7 – Внутригоспитальные исходы вмешательства в когортах МСКТ (-) и МСКТ (+) [12]

Параметр	МСКТ (-) (n = 74)	МСКТ (+) (n = 46)	p*
Квартиль даты вмешательства:			<0,001
• I	32,4% (24/74)	13,0% (6/46)	
• II	4,1% (3/74)	58,7% (27/46)	
• III	28,4% (21/74)	19,6% (9/46)	
• IV	35,1% (26/74)	8,7% (4/46)	

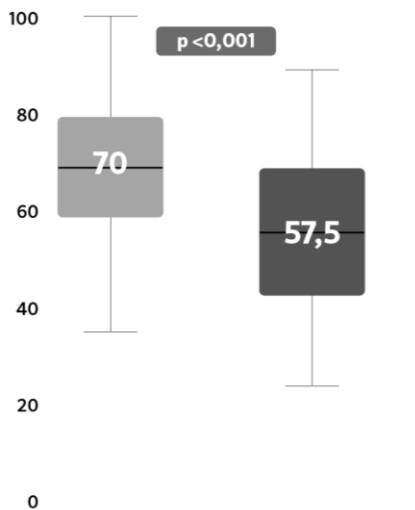
Продолжение таблицы 3.7

Тип устройства: <ul style="list-style-type: none"> • Watchman • Amplatzer Amulet • устройство не имплантировано 	81,1% (60/74) 18,9% (14/74) 0% (0/74)	69,6% (32/46) 28,3% (14/46) 2,2% (1/46)	0,202
Несовпадение предполагаемого и фактического устройства	2,7% (2/74)	6,5% (3/46)	0,370
Размер устройства	27 (ИКР: 24-30)	27 (ИКР: 24-30)	0,652
Осложнения, связанные с устройством:	0% (0/74)	4,3% (2/46)	0,145
<ul style="list-style-type: none"> • малая эмболизация устройства • тромбоз устройства 	0% (0/74) 0% (0/74)	2,2% (1/46) 2,2% (1/46)	
Осложнения, связанные с процедурой:	4,1% (3/74)	8,7% (4/46)	0,103
<ul style="list-style-type: none"> • сосудистые осложнения • малое кровотечение места доступа 	0% (0/74)	4,3% (2/46)	
<ul style="list-style-type: none"> • клинически значимый интрапроцедурный гемоперикард • ОПП 	0% (0/74)	2,2% (1/46)	
	1,4% (1/74)	0% (0/46)	

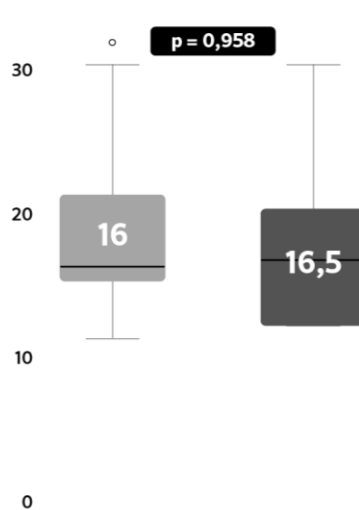
А

Только ЧПЭхоКГ $n=74$
 ЧПЭхоКГ + МСКТ $n=46$

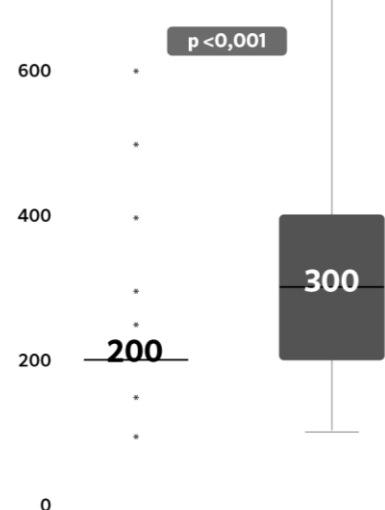
Длительность вмешательства, мин.



Время скопии, мин.



Объем контраста, мл



* в случае проведения МСКТ менее чем за 2 суток до выполнения вмешательства объем израсходованного контраста суммировался

Б

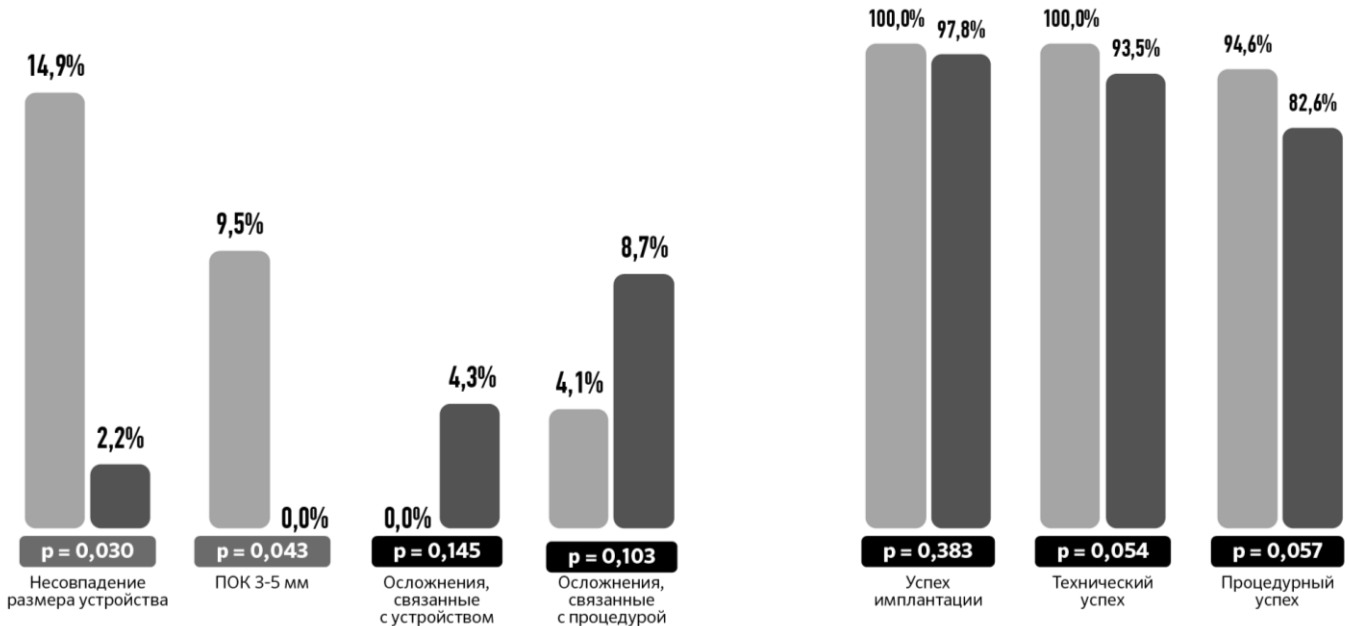


Рисунок 3.4 – Внутригоспитальные исходы вмешательства в когортах МСКТ (-) и МСКТ (+). А. Характеристики вмешательства. Б. Ранние исходы [12]

Важным аспектом является факт, что МСКТ выполнялось достоверно чаще у пациентов, которым вмешательство выполнялось раньше относительно старта

программы имплантации окклюдеров УЛП ($p < 0,001$). Накопление опыта по выполнению оперативного вмешательства в центре могло сказаться на периоперационных исходах и частоте осложнений.

Тем не менее, нами получены данные, что у пациентов в когорте МСКТ (+) достоверно реже рассчитанный по ЧПЭхоКГ размер устройства отличался от размера фактически имплантированного устройства ($p = 0,030$). Кроме того, использование МСКТ перед процедурой позволяло добиваться полной окклюзии УЛП: ПОК 3-5 мм по завершении процедуры в данной группе не отмечался, тогда как в группе изолированного использования ЧПЭхоКГ он регистрировался в 9,5% случаев, ($p = 0,043$).

По частоте достижения технического и процедурного успеха отмечалась тенденция к лучшим результатам в группе МСКТ (-) ($p = 0,054$ и $0,057$ для технического и процедурного успеха соответственно). Данные тенденции будут нами подробно проанализированы в многофакторном анализе (см. раздел 3.6).

3.4 Сопоставление методов анестезиологического пособия при имплантации окклюдеров ушка левого предсердия

Исследование связи метода анестезиологического пособия с исходами имплантации окклюдеров УЛП было выполнено в рамках задач исследования. Схема данной части работы представлено на Рисунке 3.5.

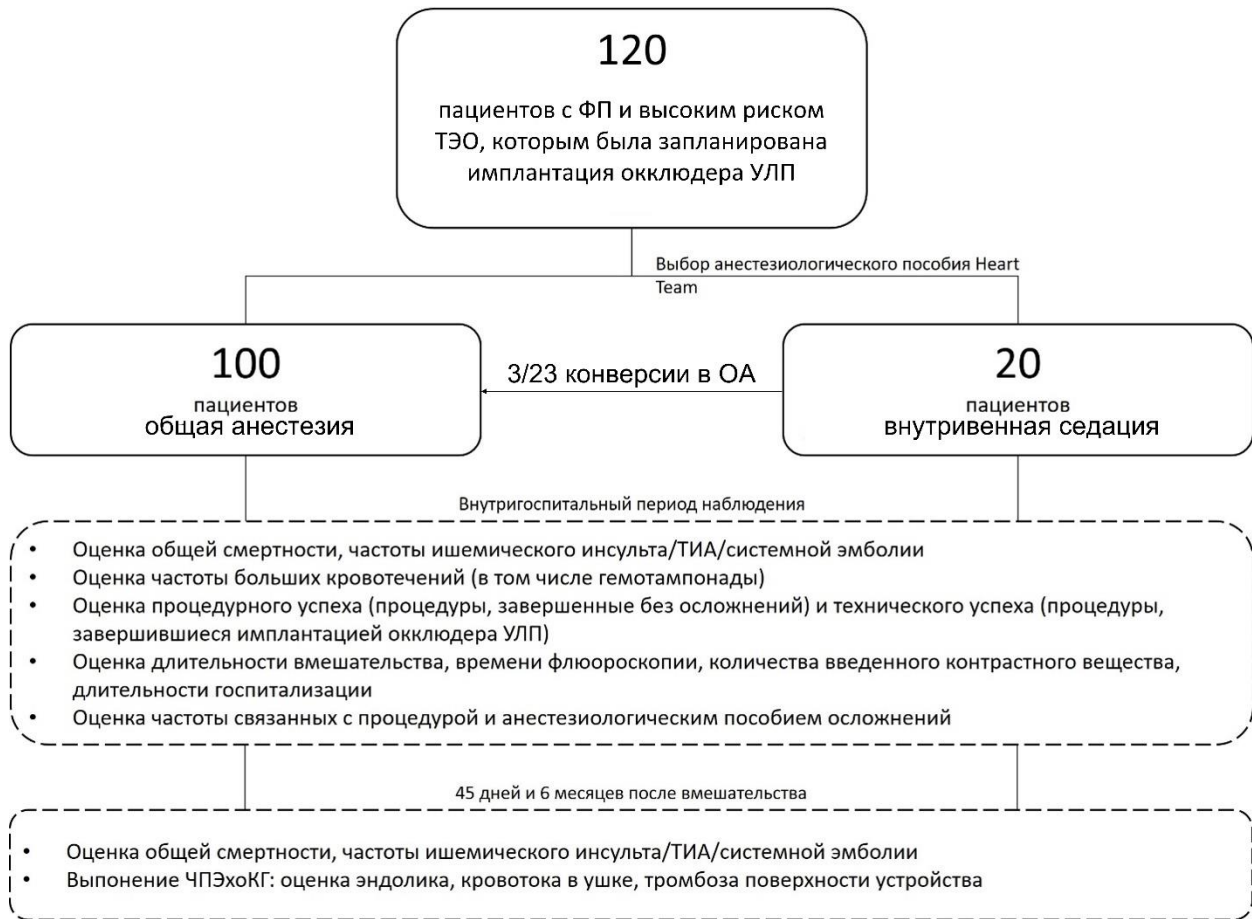


Рисунок 3.5 – Схема сравнительного анализа различных вариантов анестезиологического обеспечения при имплантации окклюдеров УЛП [16]

Командным решением, основываясь на переносимости пациентом процедуры ЧПЭхоКГ, анестезиологическом риске, риске трудных дыхательных путей, анатомии УЛП и выборе оператора и пациента, 97 пациентам (80,8%) была запланирована общая анестезия, а 23 (19,2%) – внутривенная седация (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Клинические факторы, использованные для планирования метода анестезии [16]

Параметр	Общей анестезия (n = 97)	Внутривенная седация (n = 23)	p
Класс по ASA:			
- ASA II	16,5% (15/97)	26,1% (6/23)	0,479
- ASA III	77,3% (75/97)	65,2% (15/23)	
- ASA VI	6,2% (6/97)	8,7% (2/23)	
Самооценка переносимости ЧПЭхоКГ, балл	5 (ИКР: 3-7)	7 (ИКР: 6-8)	<0,001

Продолжение таблицы 3.8

Риск трудного дыхательного пути по SARI (≥ 4 баллов), %	24,7% (24/97)	39,1% (9/23)	0,196
Анатомия УЛП, повышающая вероятность технических трудностей при имплантации окклюдера, %	50,5% (49/97)	21,7% (5/23)	0,013
Категорическое решение пациента в пользу выбранного метода анестезиологического пособия, %	47,4% (46/97)	30,4% (7/23)	0,140

Однако фактически 3 пациентам, которым было запланировано проведение оперативного вмешательства под седацией, потребовалась конверсия метода анестезиологического пособия до общей анестезии (13%; 3/23). Анализ факторов из Таблицы 3.8, влиявших на принятие решение о методе анестезиологического пособия, проводился методом intention-to-treat.

Среди отмеченных факторов, влияющих на принятие решения, наибольшим весом обладали переносимость пациентом ЧПЭхоКГ и анатомия УЛП, оцененная оператором как потенциально трудная (ОШ 0,10 [95% ДИ 0,02-0,47]; $p = 0,013$).

Анализ исходов вмешательства в зависимости от типа анестезиологического пособия проводился per protocol. Клинико-anamнестические характеристики пациентов в зависимости от фактического типа анестезии представлен в Таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Клинико-anamнестические характеристики пациентов в зависимости от выполненного типа анестезиологического пособия [16]

Параметр	Общей анестезия (n = 100)	Внутривенная седация (n = 20)	p
Возраст, лет	67 (ИКР: 59,3-72)	62 (ИКР: 56,3-70,3)	0,186
Мужской пол, % (n)	51% (51/100)	45% (9/20)	0,624
ИМТ, кг/м ²	29,66 (ИКР: 26,1-32,7)	30,6 (ИКР: 26,9-34,5)	0,398
Пароксизмальная ФП, % (n)	30% (30/100)	45% (9/20)	0,201
Анатомия ушка (%; n):			0,974
- куриное крыло	46% (46/100)	45% (9/20)	
- ветряной носок	32% (32/100)	30% (6/20)	
- цветная капуста	7% (7/100)	10% (2/20)	
- кактус	15% (15/100)	15% (3/20)	

Продолжение таблицы 3.9

Показание для имплантации окклюдера: - противопоказания к приему АК - отказ от приема АК	64% (64/100) 36% (36/100)	55% (11/20) 45% (9/20)	0,459
Курение, % (n)	14% (14/100)	20% (4/20)	0,499
АГ, % (n)	63% (63/100)	70% (14/20)	0,618
СД, % (n)	24% (24/100)	30% (6/20)	0,579
ОНМК, % (n)	37% (37/100)	35% (7/20)	>0,999
ТИА, % (n)	6% (6/100)	0% (0/20)	0,588
Артериальная эмболия, % (n)	7% (7/100)	0% (0/20)	0,599
ИБС, % (n)	32% (32/100)	20% (4/20)	0,423
ИМ, % (n)	25% (25/100)	25% (5/20)	>0,999
Эрозивно-язвенное поражение ЖКТ, % (n)	29% (29/100)	35% (7/20)	0,601
Заболевания печени, % (n)	2% (2/100)	5% (1/20)	0,424
ХОБЛ/бронхиальная астма, % (n)	5% (5/100)	5% (1/20)	>0,999
Активная онкология, % (n)	2% (2/100)	0% (0/20)	>0,999
Онкология в анамнезе, % (n)	7% (7/100)	0% (0/100)	0,599
Периферический атеросклероз, % (n)	14% (14/100)	25% (5/20)	0,310
ХСН, % (n)	36% (36/100)	45% (9/20)	0,459
ФВ ЛЖ, %	60% (ИКР: 55-60)	60% (ИКР: 50,75-60)	0,159
ХБП (С3а и выше), % (n)	24% (24/100)	30% (6/20)	0,579
Кровотечение, % (n)	51% (51/100)	45% (9/20)	0,624
Индекс коморбидности Чарльсона, балл	5 (ИКР: 4-7)	6 (ИКР: 4-7)	0,803
Шкала CHA2DS2-VASc, балл	3 (ИКР: 3-4)	3 (ИКР: 2-4)	0,387
Шкала HAS-BLED, балл	3 (ИКР: 2-3)	2,5 (ИКР: 2-3,75)	0,708
Класс по ASA: - ASA 2 - ASA 3 - ASA 4	16,0% (16/100) 78,0% (78/100) 6,0% (6/100)	30% (6/20) 60,0% (12/20) 10,0% (2/20)	0,234
Риск трудного дыхательного пути по SARI (≥ 4 баллов), %	25% (25/100)	40% (8/20)	0,180
Анатомия УЛП, повышающая вероятность технических трудностей при имплантации окклюдера, %	52% (52/100)	10% (2/20)	<0,001

Основным отличием групп ОА и седации с достижением статистической значимости было преобладание пациентов с потенциально технически трудной анатомией УЛП в группе ОА (52% против 10%, $p < 0,001$). По другим основным клиничко-анамнестическим характеристикам, которые могли бы повлиять на исход вмешательства, группы были сопоставимы.

В группе ОА интубацию трахеи пациентам с прогнозируемо трудными дыхательными путями всегда выполнял наиболее опытный анестезиолог. У 21,2% пациентов (7/24) потребовалось применение альтернативных методов интубации трахеи: трем пациентам выполняли видеоларингоскопию, у трех пациентов применяли интубирующие ларингеальные маски, одному пациенту была выполнена интубация трахеи по бронхоскопу. Медиана количества попыток интубации в подгруппе трудных дыхательных путей составила 2 (ИКР: 1-3). Полностью неудачных попыток интубации трахеи, ситуаций невозможности проведения масочной вентиляции между попытками и, соответственно, асфиксических остановок кровообращения не наблюдалось.

При анализе исходов вмешательства в зависимости от типа анестезиологического пособия (Таблица 3.10, Рисунок 3.6) было выявлено, что в группе внутривенной седации у пациентов чаще отмечалось несоответствие размера окклюдера между рассчитанным по данным предоперационной визуализации и по интраоперационной флюороскопии ($p = 0,031$). По остальным исходам статистически значимых отличий получено не было. Обращает на себя внимание тенденция к разнице по частоте достижения процедурного успеха между группами – 92% в группе ОА и 80% в группе седации ($p = 0,114$). Данный тренд будет дополнительно изучена в многофакторном анализе в рамках раздела 3.6 данной главы.

Таблица 3.10 – Основные характеристики вмешательства в группе окклюдера в зависимости от типа проводимого анестезиологического пособия [16]

Параметр	Общая анестезия (n = 100)	Внутривенная седация (n = 20)	p
Квартиль даты вмешательства: • I • II • III • IV	27% (27/100) 26% (26/100) 22% (22/100) 25% (25/100)	15% (3/20) 20% (4/20) 40% (8/20) 25% (5/20)	0,339
Тип устройства: • Watchman • Amplatzer Amulet	75,8% (75/99) 24,2% (24/99)	85% (17/20) 15% (3/20)	0,559

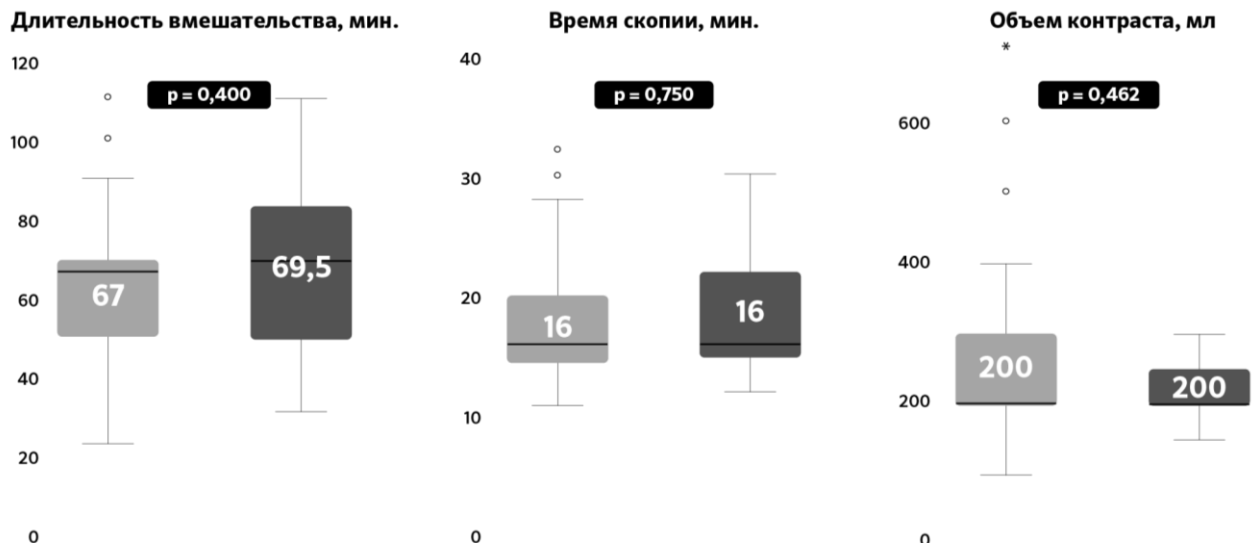
Продолжение таблицы 3.10

Размер устройства	27 (ИКР: 24-30)	27 (ИКР: 24-33)	0,371
Осложнения, связанные с устройством:			0,307
• малая эмболизация устройства	0% (0/100)	5% (1/20)	
• тромбоз устройства	1% (1/100)	0% (0/20)	
Осложнения, связанные с процедурой:			0,114
• сосудистые осложнения	6% (6/100)	10% (2/20)	
• малое кровотечение места доступа	1% (1/100)	5% (1/20)	
• клинически значимый интрапроцедурный гемоперикард	0% (0/100)	5% (1/20)	
• ОПП	1% (1/100)	0% (0/20)	
Длительность пребывания в стационаре	10,0 (ИКР: 8-12,75)	9,0 (ИКР: 8-12,75)	0,268
Осложнения анестезиологического пособия			
Инфекционные осложнения	5% (5/100)	0% (0/20)	0,588
Делирий	0% (0/100)	0% (0/20)	-
Осложнения интраоперационной ЧПЭхоКГ	0% (0/100)	0% (0/20)	-
Постэкстубационный ОЛ*	1% (1/100)	0% (0/20)	>0,999

*рефлекторная брадикардия, остановка кровообращения с непродолжительной СЛР и восстановлением спонтанного кровообращения

А

Общая анестезия n = 100
 Внутривенная седация n = 20



Б

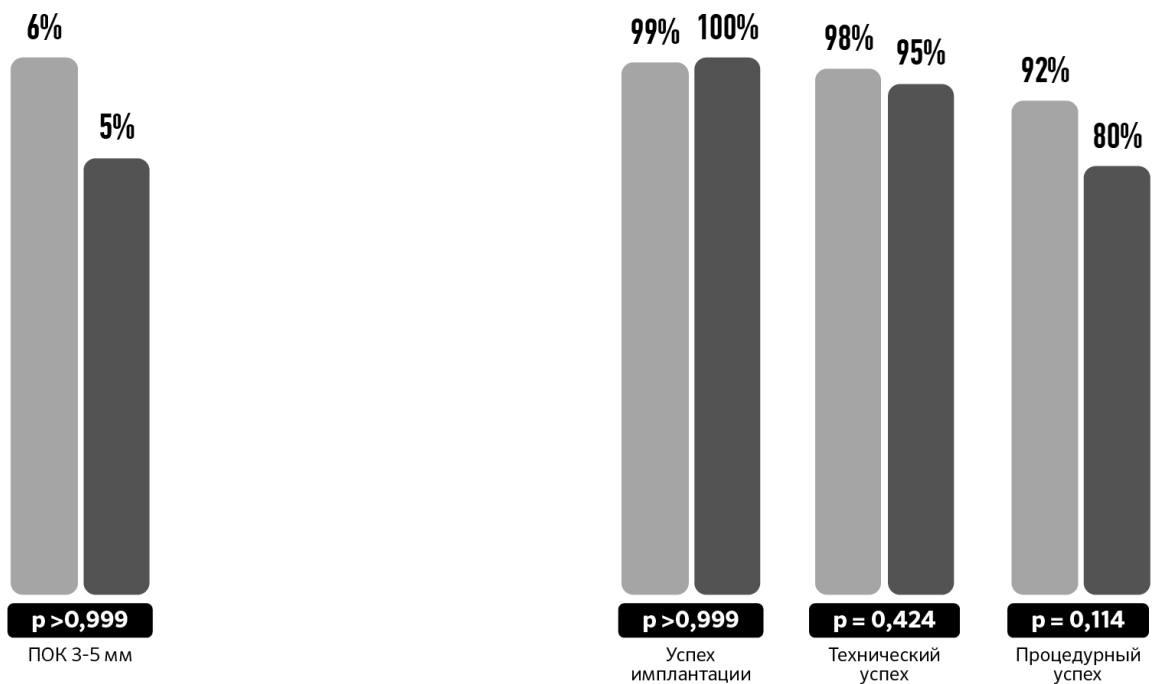


Рисунок 3.6 – Основные исходы в группе окклюдера у пациентов после вмешательства под общей анестезией или умеренной внутривенной седацией. А. Характеристики вмешательства. Б. Ранние исходы [16]

Что касается непосредственно осложнений анестезиологического пособия, в обеих группах не наблюдалось послеоперационного делирия, осложнений ЧПЭхоКГ. Обращает на себя внимание, что все инфекционные осложнения (4 внутрибольничные пневмонии и 1 катетер-ассоциированная инфекция

мочевыводящих путей) были в группе ОА. Также в группе ОА было зарегистрировано 1 жизнеугрожающее осложнение – постэкстубационный альвеолярный отек легких с рефлекторной брадикардией и электромеханической диссоциацией, потребовавшей непродолжительного непрямого массажа сердца. Осложнение было купировано стандартной терапией и в дальнейшем пациент был выписан.

3.5 Сопоставление окклюдеров Watchman и Amplatzer Amulet с точки зрения ранних исходов вмешательства

В рамках данной работы выполнялась задача по определению оптимального типа окклюдера. В нашем исследовании использовались два типа окклюдеров УЛП – Watchman и Amplatzer Amulet. Для дальнейшего анализа мы разделили группу окклюдера УЛП на когорту пациентов с окклюдером Watchman (n = 92) и когорту пациентов с окклюдером Amplatzer Amulet (n = 27) (Таблица 3.11). Один пациент из группы окклюдера, которому в итоге имплантировать устройство не удалось, был исключен из данного субанализа.

Таблица 3.11 – Исходные клиничко-anamнестические характеристики пациентов в когортах с окклюдерами УЛП типа Watchman и окклюдера Amplatzer Amulet [13]

Параметр	Watchman (n = 92)	Amplatzer Amulet (n = 27)	P
Возраст, лет	67 (ИКР: 59-71)	65 (ИКР: 61-77)	0,220
Мужской пол	50% (46/92)	51,9% (14/27)	>0,999
ИМТ, кг/м ²	29,7 (ИКР: 26,0-33,0)	29,4 (ИКР: 27,1-33,2)	0,618
Пароксизмальная ФП	34,8% (32/92)	25,9% (7/27)	0,487
Курение	17,4% (16/92)	3,7% (1/27)	0,115
АГ	67,4% (62/92)	55,6% (15/27)	0,263
СД	22,8% (21/92)	33,3% (9/27)	0,315
ОНМК	30,4% (28/92)	55,6% (15/27)	0,023
ТИА	5,4% (5/92)	3,7% (1/27)	>0,999
Артериальная тромбоэмболия	5,4% (5/92)	7,4% (2/27)	0,656
ИБС	30,4% (28/92)	25,9% (7/27)	0,811
Перенесенный ИМ	26,1% (24/92)	22,2% (6/27)	0,804

Продолжение таблицы 3.11

Эрозии/язвы ЖКТ (и активные, и перенесенные)	29,3% (27/92)	29,6% (8/27)	>0,999
Заболевания печени (класс В или С по Чайлд-Пью)	2,2% (2/92)	3,7% (1/27)	0,541
БА/ХОБЛ	5,4% (5/92)	3,7% (1/27)	>0,999
Активное новообразование	2,2% (2/92)	0% (0/27)	>0,999
Онкологическое заболевание в ремиссии	6,5% (6/92)	3,7% (1/27)	>0,999
Периферический атеросклероз (гемодинамически значимая бляшка)	17,4% (16/92)	11,1% (3/27)	0,559
ХСН	44,6% (41/92)	14,8% (4/27)	0,005
ХБП (С3а и выше)	26,1% (24/92)	22,2% (6/27)	0,804
Кровотечения в анамнезе	50% (46/92)	51,9% (14/27)	>0,999
Сумма баллов по шкале CHA2DS2-VASc	4 (ИКР: 3-4,75)	5 (ИКР: 4-5)	0,008
Сумма баллов по шкале HAS-BLED	3 (ИКР: 2-3)	3 (ИКР: 2-4)	0,247
Индекс коморбидности Чарльсона, балл	5,5 (ИКР: 4-7)	6 (ИКР: 5-7)	0,365

В когорте пациентов, которым был имплантирован Amplatzer Amulet, больше пациентов имели ОНМК в анамнезе ($p = 0,023$), соответственно, у них статистически значимо выше был балл по шкале CHA2DS2-VASc ($p = 0,008$). В когорте пациентов с окклюдером УЛП типа Watchman чаще наблюдалась ХСН ($p = 0,005$).

Также мы проанализировали анатомию УЛП в обеих когортах (Таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Особенности анатомии УЛП по данным предоперационной визуализации в когортах пациентов с различными типами окклюдеров УЛП [13]

Параметр	Watchman (n = 92)	Amplatzer Amulet (n = 27)	P
Трансторакальная ЭхоКГ (n = 119)			
Индекс объема ЛП, мл/м ²	55,7 (ИКР: 44,5-66,5)	57,6 (ИКР: 40,9-64,8)	0,780
КДР ЛЖ, см	5,3 (ИКР: 5,0-5,7)	5,3 (ИКР: 4,8-5,6)	0,478
СДЛА, мм рт.ст.	30 (ИКР: 27,5-39)	30 (ИКР: 27,5-35)	0,330

Продолжение таблицы 3.12

Чреспищеводная ЭхоКГ (n = 119)			
Тип анатомии УЛП: • куриное крыло • ветряной носок • цветная капуста • кактус	43,5% (40/92) 32,6% (30/92) 12,0% (11/92) 12,0% (11/92)	51,9% (14/27) 37,0% (10/27) 3,7% (1/27) 7,4% (2/27)	0,522
Потенциально сложная анатомия УЛП	41,3% (38/92)	55,6% (15/27)	0,190
Максимальный диаметр устья УЛП, мм	22 (ИКР: 21-24)	21 (ИКР: 19-23)	0,025
Степень СЭК: • 0 • I • II • III • IV	1,1% (1/92) 4,3% (4/92) 78,3% (72/92) 10,9% (10/92) 5,4% (5/92)	0% (0/27) 3,7% (1/27) 48,1% (13/27) 40,7% (11/27) 7,4% (2/27)	0,008 p-II-III = 0,002
ДМПШ/ООО	13,2% (12/91)	18,5% (5/27)	0,536

По данным предоперационной визуализации в группу Amplatzer Amulet были распределены пациенты со статистически значимо меньшим максимальным диаметром УЛП, что связано с тем, что в размерном ряду данного типа окклюдера минимальный размер меньше, чем у Watchman. Однако абсолютная разница медиан между когортами составила всего 1 мм. Также в группе Amplatzer наблюдалось статистически значимо большее число больных с III степенью СЭК по данным предоперационной ЧПЭхоКГ. Это различие, вероятно, также может быть связано с меньшим средним размером УЛП в данной группе.

Далее мы оценили параметры оперативного вмешательства и внутригоспитальные исходы у пациентов в обеих когортах (Таблица 3.13, Рисунок 3.7).

Важно отметить, что по причинам неравномерной доступности окклюдеров УЛП, в более ранних процедурах эндоваскулярного закрытия УЛП с большей вероятностью использовался Amplatzer Amulet, а в более поздних – Watchman (см. сравнение по квартилям даты вмешательства, $p < 0,001$). Этот факт мог, несомненно, оказывать влияние на частоту процедурных осложнений, что будет

учтено нами при многофакторном анализе в соответствующем разделе данной работы.

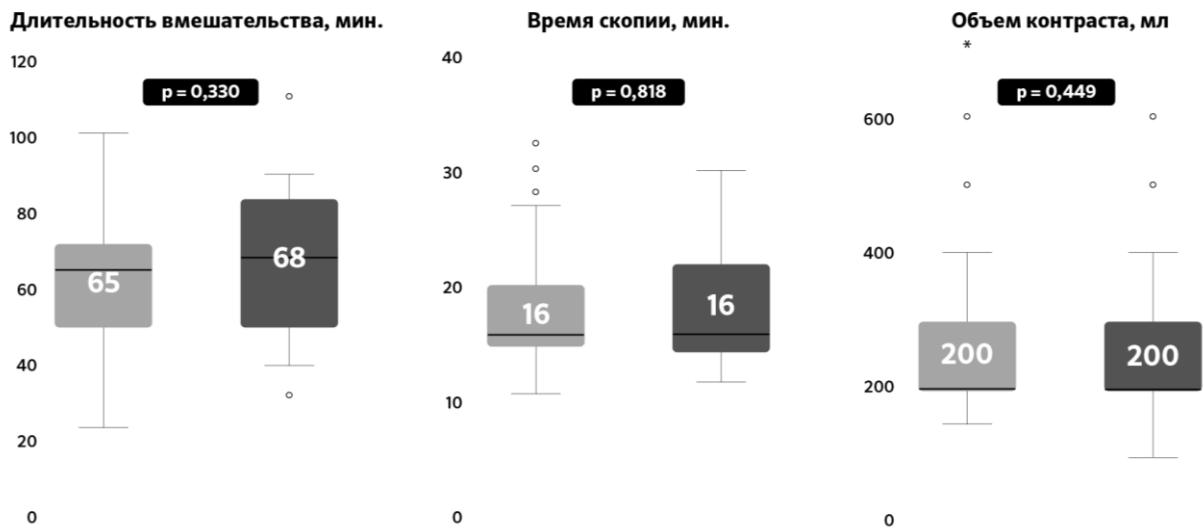
Таблица 3.13 – Характеристика оперативного вмешательства и ранние послеоперационные и внутригоспитальные исходы имплантации окклюдеров УЛП типа Watchman и Amplatzer Amulet [13]

Параметр	Watchman (n = 92)	Amplatzer Amulet (n = 27)	p*
Квартиль даты имплантации окклюдера УЛП*: • I • II • III • IV	15,2% (14/92) 26,1% (24/92) 30,4% (28/92) 28,3% (26/92)	55,6% (15/27) 22,2% (5/27) 7,4% (2/27) 14,8% (4/27)	<0,001
Несовпадение предполагаемого и фактического устройства	2,2% (2/92)	7,4% (2/27)	0,221
Размер устройства	27 (ИКР: 24-30)	25 (ИКР: 22-30)	0,020
Несовпадение размера устройства	6,6% (6/91)	22,2% (6/27)	0,029
Осложнения, связанные с устройством: • малая эмболизация устройства • тромбоз устройства	0% (0/92) 1,1% (1/92)	3,7% (1/27) 0% (0/27)	>0,999
Осложнения, связанные с процедурой: • сосудистые осложнения • малое кровотечение места доступа • клинически значимый интрапроцедурный гемоперикард • ОПП	5,4% (5/92) 1,1% (1/92) 1,1% (1/92) 1,1% (1/92)	3,7% (1/27) 3,7% (1/27) 0% (0/27) 0% (0/27)	>0,999

*квартиль даты вмешательства – часть пациентов когорты, разделенных на равные 4 доли (по 30 пациентов) по возрастанию даты вмешательства

А

■ Watchman (Boston Scientific, Natwick, MA, USA) $n=92$
 ■ Amplatzer Amulet (St Jude Medical, Plymouth, MA, USA) $n=27$



Б

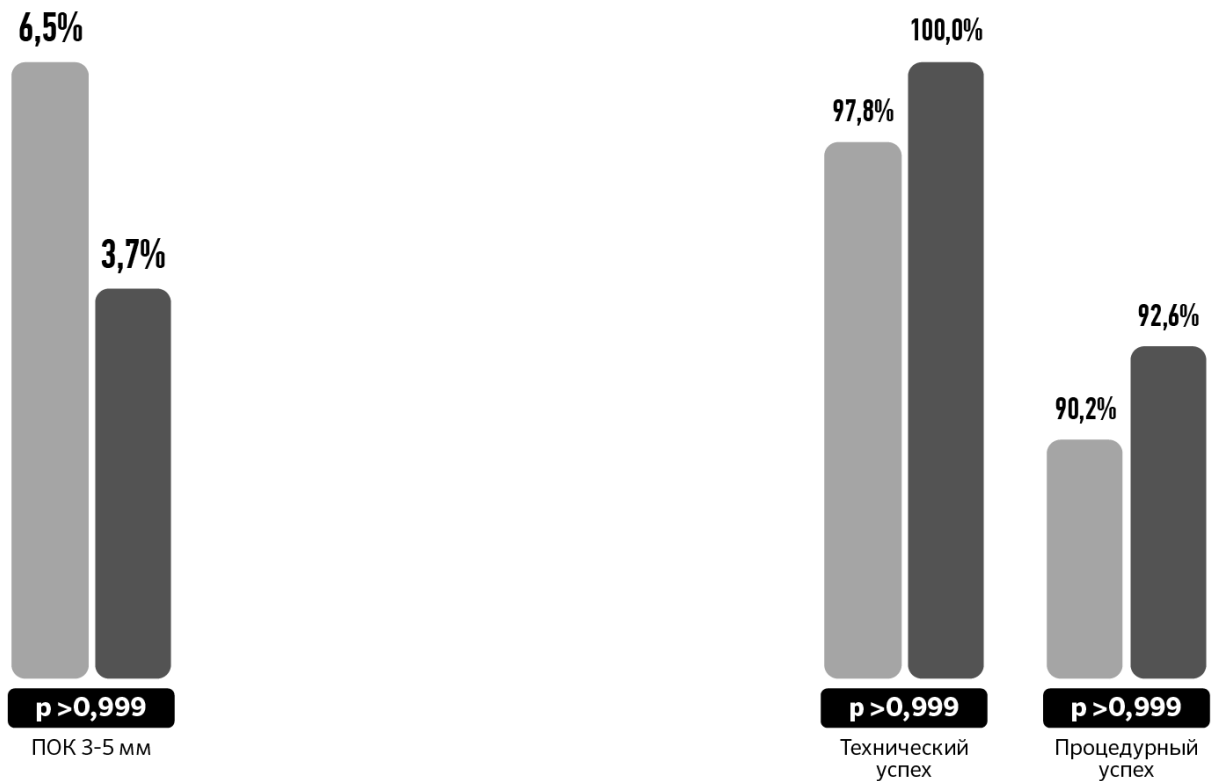


Рисунок 3.7 – Характеристика оперативного вмешательства и ранние послеоперационные и внутригоспитальные исходы имплантации окклюдеров УЛП типа Watchman и Amplatzer Amulet. А. Характеристики вмешательства. Б. Ранние исходы [13]

По результатам проведенного анализа показатели технического и процедурного успеха в обеих группах не имели статистически значимых различий

в отношении ранних исходов вмешательства. Также не отличалась длительность вмешательства, время флюороскопии и объем израсходованного контрастного вещества. Закономерно статистически значимые различия ($p = 0,020$) были получены по медиане размера окклюдера, где больший размер устройства был при применении Watchman. Также в когорте Amplatzer Amulet мы наблюдали больше случаев несовпадения предсказанного по предоперационной и интраоперационной визуализации размера окклюдера, что может быть связано с меньшим на тот момент опытом команды по имплантации окклюдеров УЛП.

Анализ отдаленных исходов вмешательства в зависимости от различных факторов будет выполнен в Главе 4 данной работы.

3.6 Анализ предикторов ранних исходов вмешательства при имплантации окклюдера ушка левого предсердия

В рамках первого этапа исследования нами был проведен анализ факторов, влияющих на ранние исходы вмешательства.

Для поиска предикторов всех внутригоспитальных осложнений, связанных с устройством или процедурой, мы провели многофакторный анализ методом множественной логистической регрессии. Для тестирования в модели из всех фиксируемых клиничко-anamнестических, визуализационных и периоперационных характеристик были отобраны факторы со значением $p < 0,2$ в однофакторном анализе: квартал даты вмешательства, выполнение предоперационной визуализации УЛП методом МСКТ с контрастированием, метод анестезиологического пособия, а также индекс коморбидности Чарльсона. Методом исключения Вальда в итоговую статистически значимую модель ($p < 0,001$) был отобран один независимый фактор внутригоспитальных процедурных осложнений (Таблица 3.14).

Таблица 3.14 – Результаты многофакторного анализа предикторов внутригоспитальных осложнений, связанных с устройством или процедурой имплантации окклюдера УЛП

Предиктор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Квартиль даты вмешательства (для увеличения на 1)	0,42 (0,21-0,83)	0,012	0,405 (0,198-0,832)	0,014
Предоперационная МСКТ	3,68 (1,04-13,03)	0,043	Параметры не вошли в итоговую модель	
Внутривенная седация	2,88 (0,77-10,68)	0,115		
ИКЧ (для прироста на 1 балл)	1,38 (0,97-1,97)	0,077		

Исходя из коэффициентов регрессии, значимым фактором, влияющим на вероятность внутригоспитальных процедурных осложнений, оказался квартал даты вмешательства. По мере накопления опыта центра и оператора вероятность таких осложнений значимо снижалась (ОШ 0,405 [95% ДИ 0,198-0,832]; $p = 0,014$).

Мы прицельно выполнили многофакторный анализ для выявления предикторов отдельных типов осложнений. В частности, множественная логистическая регрессионная модель была построена для оценки факторов, ассоциирующихся в увеличением/уменьшением частоты всех сосудистых осложнений. В однофакторном анализе имели значение $p < 0,2$ и, соответственно, включались в дальнейший многофакторный анализ следующие клинико-анамнестические и перипроцедурные параметры: ИМ и заболевания печени в анамнезе, тип назначенной после вмешательства АТТ, баллы по шкалам CHA2DS2-VASc и HAS-BLED, индекс коморбидности Чарльсона, ФВ ЛЖ, квартал года выполнения вмешательства. Методом исключения Вальда в модель были отобраны независимые предикторы. Результаты многофакторного анализа представлены в Таблице 3.15.

Таблица 3.15 – Независимые предикторы сосудистых осложнений имплантации окклюдера УЛП

Предиктор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Квартиль даты вмешательства (для увеличения на 1)	0,38 (0,15-0,96)	0,041	0,36 (0,14-0,89)	0,027
ИМ	4,46 (0,94-21,23)	0,060	5,50 (0,98-30,83)	0,052
Шкала HAS-BLED (для прироста на 1 балл)	2,04 (0,97-4,31)	0,060	2,53 (1,01-6,35)	0,048

Таким образом, по мере увеличения опыта центра по выполнению таких операций вероятность сосудистых осложнений статистически значимо снижалась (ОШ 0,36 [95% ДИ 0,14-0,89]; $p = 0,027$). Увеличивал шанс сосудистых послеоперационных осложнений более высокий исходный балл по шкале HAS-BLED (ОШ 2,53 [95% ДИ 1,01-6,35]; $p = 0,048$).

Также мы выполнили дополнительный анализ факторов, влияющих на вероятность перипроцедурных негативных исходов, не включающих осложнения места доступа: несовпадение рассчитанного и фактического размера устройства, ранний ПОК 3-5 мм, тромбоз и малая эмболизация устройства. В рамках данного многофакторного анализа выполнение дополнительной визуализации методом МСКТ достоверно снижало шансы таких исходов (ОШ 0,060 [95% ДИ 0,008-0,465]; $p = 0,007$).

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ВТОРОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ

1.1 Отдаленные осложнения вмешательства и клинические исходы в группе окклюдера ушка левого предсердия

В течение трех лет наблюдения после имплантации окклюдера УЛП пациентам на каждом визите выполнялась ЧПЭхоКГ (Таблица 4.1). Оценивалось положение окклюдера, наличие параокклюдерного и трансокклюдерного кровотока в УЛП, а также проводился мониторинг различных осложнений.

Таблица 4.1 – Данные ЧПЭхоКГ у пациентов после имплантации окклюдера УЛП в течение трех лет наблюдения

Параметр ЧПЭхоКГ	Значение
45 дней	
Выполнено ЧПЭхоКГ	97,5% (117/120)
ПОК >5 мм	0% (0/117)
Кровоток в УЛП	67,5% (79/117)
Тромбоз поверхности окклюдера	3,4% (4/117)
6 месяцев	
Выполнено ЧПЭхоКГ	95,8% (115/120)
ПОК >5 мм	0% (0/115)
Кровоток в УЛП	0% (0/115)
Тромбоз поверхности окклюдера	3,5% (4/115)
1 год	
Выполнено ЧПЭхоКГ	94,2% (113/120)
ПОК >5 мм	0% (0/113)
Кровоток в УЛП	0% (0/113)
Тромбоз поверхности окклюдера	0,9% (1/113)
2 года	
Выполнено ЧПЭхоКГ	70,8% (85/120)
ПОК >5 мм	0% (0/85)
Кровоток в УЛП	0% (0/85)
Тромбоз поверхности окклюдера	0% (0/85)
3 года	
Выполнено ЧПЭхоКГ	48,3% (58/120)
ПОК >5 мм	0% (0/58)
Кровоток в УЛП	0% (0/58)
Тромбоз поверхности окклюдера	3,2% (2/58)

За все время наблюдения в группе окклюдера среди отдаленных осложнений наблюдался только тромбоз поверхности окклюдера (девайс-ассоциированный тромбоз). Случаев отдаленного гемоперикарда, инфицирования, эрозирования, повреждения устройства, аллергической реакции на окклюдер УЛП, эндо-/перикардита в обследуемой группе пациентов мы не наблюдали.

Кумулятивная частота девайс-ассоциированного тромбоза в нашем исследовании составила 4,4 случаев на 100 пациенто-лет (11/120; 9,2% к концу периода наблюдения). Кривая накопления событий представлена на Рисунке 4.1. Наибольшее количество тромбозов поверхности окклюдера было выявлено на визитах на 45 день ($n = 4$) и через 6 месяцев ($n = 4$). Медиана времени до события составила 26 недель (ИКР 7-45,5). Случаев сохраняющегося или повторного тромбоза на контрольных визитах отмечено не было.

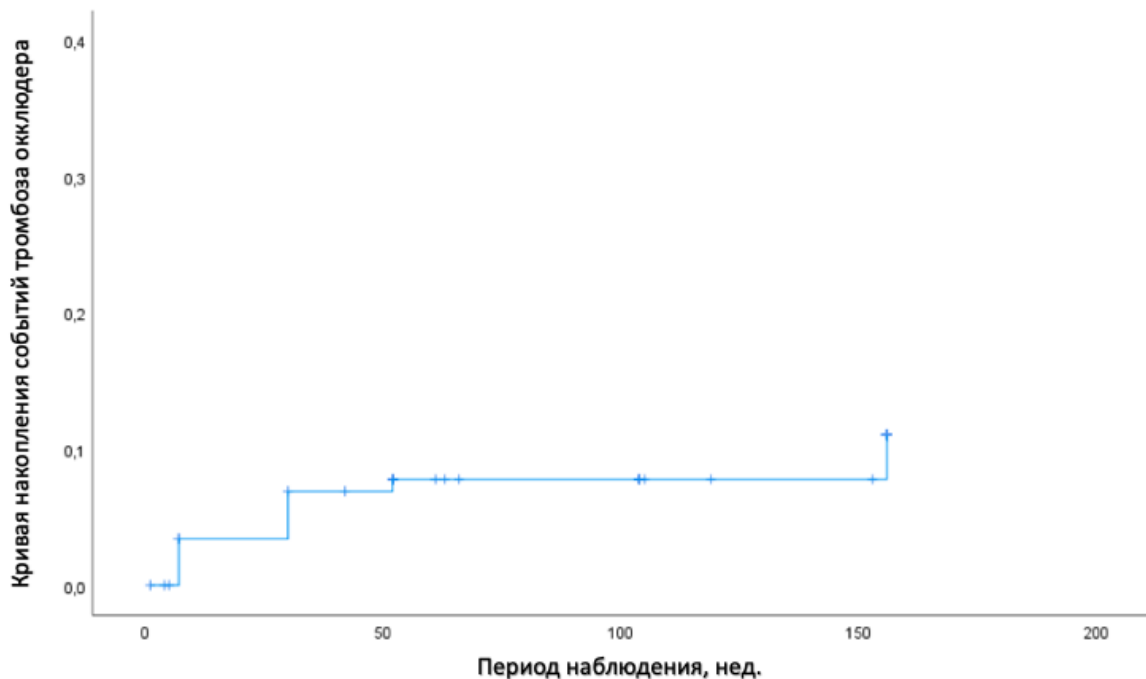


Рисунок 4.1 – Кривая накопления событий тромбоза поверхности окклюдера в течение трех лет наблюдения [17]

Поскольку тромбоз поверхности окклюдера оказался самым значимым отдаленным осложнением в данной работе, мы провели прицельный анализ предикторов и последствий его возникновения.

В Таблицах 4.2, 4.3, 4.4 представлен сравнительный анализ исходных клиничко-анамнестических характеристик пациентов, данных предоперационной визуализации и результатов оперативного вмешательства в зависимости от развития девайс-ассоциированного тромбоза в течение трехлетнего периода наблюдения.

Таблица 4.2 – Исходные клиничко-анамнестические характеристики пациентов у пациентов в группе окклюдера УЛП в зависимости от развития тромбоза поверхности окклюдера в течение 3 лет наблюдения [17]

Параметр	Без тромбоза окклюдера (n = 109)	С тромбозом окклюдера (n = 11)	p
Возраст, лет*	66,0 (ИКР: 59-71,5)	67,0 (ИКР: 67-77)	0,118
Мужской пол, % (n)	48,6% (53/109)	63,6% (7/11)	0,529
ИМТ, кг/м ² *	29,7 (ИКР: 26,3-33,1)	26,8 (ИКР: 25,8-38,1)	0,504
Пароксизмальная ФП, % (n)	33,9% (37/109)	18,2% (2/11)	0,500
Курение, % (n)	14,7% (16/109)	18,2% (2/11)	0,670
АГ, % (n)	58,7% (64/109)	54,5% (6/11)	>0,999
СД, % (n)	23,9% (26/109)	36,4% (4/11)	0,464
ОНМК, % (n)	36,7% (40/109)	36,4% (4/11)	>0,999
ТИА, % (n)	5,5% (6/109)	0% (0/11)	>0,999
Артериальная эмболия, % (n)	5,5% (6/109)	9,1% (1/11)	0,499
ИБС, % (n)	30,3% (33/109)	63,6% (7/11)	0,041
ИМ, % (n)	21,1% (23/109)	63,6% (7/11)	0,005
ЧКВ в анамнезе, % (n)	19,3% (21/109)	45,5% (5/11)	0,059
КШ в анамнезе, % (n)	3,7% (4/109)	18,2% (2/11)	0,094
Эрозивно-язвенное поражение ЖКТ, % (n)	32,1% (35/109)	18,2% (2/11)	0,500
Заболевания печени, % (n)	2,8% (3/109)	0% (0/11)	>0,999
ХОБЛ/бронхиальная астма, % (n)	3,7% (4/109)	0% (0/11)	>0,999
Активная онкология, % (n)	1,8% (2/109)	0% (0/11)	>0,999
Злокачественные новообразования в анамнезе, % (n)	6,4% (7/109)	0% (0/11)	>0,999
Периферический атеросклероз, % (n)	13,8% (15/109)	36,4% (4/11)	0,072
ХСН, % (n)	32,1% (35/109)	72,7% (8/11)	0,016
СДЛА, мм рт.ст.*	30 (ИКР:27,5-35)	37,5 (ИКР: 27,5-38)	0,196

Продолжение таблицы 4.2

ХБП (С3а и выше), % (n)	23,9% (26/109)	36,4% (4/11)	0,464
Кровотечение, % (n)	54,1% (59/109)	9,1% (1/11)	0,008
Индекс коморбидности Чарльсона, балл*	5 (ИКР:4-6)	7 (ИКР: 6-7)	0,035
Шкала CHA2DS2-VASc, балл*	4 (ИКР: 3-5)	4 (ИКР: 3-7)	0,585
- CHA2DS2-VASc ≥ 5 , % (n)	33,0% (36/109)	36,4% (4/11)	>0,999
Шкала HAS-BLED, балл*	3 (ИКР: 2-3)	3 (ИКР: 2-3)	0,407
- HAS-BLED ≥ 3 , % (n)	55,0% (60/109)	72,7% (8/11)	0,346

Таблица 4.3 – Данные предоперационной визуализации у пациентов в группе окклюдера УЛП в зависимости от развития тромбоза поверхности окклюдера в течение 3 лет наблюдения [17]

Параметр	Без тромбоза окклюдера (n = 109)	С тромбозом окклюдера (n = 11)	p
Показания к имплантации окклюдера, % (n): - противопоказания к АК - отказ от приема АК	61,5% (67/109) 38,5% (42/109)	54,5% (6/11) 45,5% (5/11)	0,750
Анатомия ушка, % (n): - куриное крыло - ветряной носок - цветная капуста - кактус	45,9% (50/109) 32,1% (35/109) 10,1% (11/109) 11,9% (13/109)	36,4% (4/11) 45,5% (5/11) 18,2% (2/11) 0% (0/11)	0,449
Диаметр устья ушка ЛП, мм*	22 (ИКР: 20-24)	24 (ИКР: 21-24)	0,152
Степень СЭК, % (n): - нет - I - II - III - IV	 0,9% (1) 4,6% (5) 73,4% (80) 17,4% (19) 3,7% (4)	 0% (0) 0% (0) 45,5% (5) 27,3% (3) 27,3% (3)	0,019

Таблица 4.4 – Исходы оперативного вмешательства в группе окклюдера УЛП в зависимости от развития тромбоза поверхности окклюдера в течение 3 лет наблюдения [17]

Параметр	Без тромбоза окклюдера (n = 109)	С тромбозом окклюдера (n = 11)	p
Устройство Watchman, % (n)	77,1% (84)	72,7% (8)	0,717
Размер устройства, мм*	27 (24-30)	27 (25-30)	0,582
Параокклюдерный кровоток 3-5 мм, % (n)	4,6% (5)	18,2% (2)	0,125

Продолжение таблицы 4.4

ПОАК после имплантации, % (n)	26,6% (29)	54,5% (6)	0,078
Варфарин после имплантации, % (n)	21,1% (23)	0% (0)	0,121
Клопидогрел после имплантации, % (n)	61,5% (67)	36,4% (4)	0,121
АСК после имплантации, % (n)	89,9% (98)	90,9% (10)	>0,999
Сосудистые осложнения, % (n)	5,5% (6)	9,1% (1)	0,499
Процедурный успех, % (n)	95,4% (104)	90,9% (10)	0,446

Случаи крупных кровотечений в анамнезе чаще встречались у пациентов без тромбоза окклюдера (54,1% против 9,1%, $p = 0,008$). В группе пациентов с тромбозом окклюдера чаще встречалась ИБС (63,6% против 30,3%, $p = 0,041$), ИМ в анамнезе (63,6% против 21,1%, $p = 0,005$). Также у пациентов с тромбозом окклюдера ХСН встречалась чаще (27,3% против 4,6%, $p = 0,025$; 72,7% против 32,1%, $p = 0,016$ соответственно). Индекс коморбидности Чарльсона был статистически значимо больше в группе пациентов с тромбозом окклюдера (медиана 7 баллов против 5, $p = 0,035$). Помимо этого, по данным предоперационной ЧПЭхоКГ, в когорте тромбоза поверхности окклюдера отмечалась более высокая степень СЭК ($p = 0,019$). Не было значимых различий в анатомическом строении и диаметре УЛП ($p = 0,449$ и $p = 0,152$ соответственно). Не выявлено и различия в частоте тромбозов между типами устройств ($p = 0,717$).

При многофакторном анализе в модели пропорционального риска Кокса ИМ в анамнезе (ОР 12,88 [95% ДИ 3,21–51,62]; $p < 0,001$), наличие ХСН (ОР 8,83 [95% ДИ 1,91–40,77]; $p = 0,005$), параокклюдерный кровоток 3-5 мм в раннем послеоперационном периоде (ОР 6,13 [95% ДИ 2,53–14,86]; $p = < 0,001$) и степень СЭК (ОР 9,09 [95% ДИ 1,36–60,58]; $p = 0,023$) оказались значимыми независимыми предикторами и повышали риск развития тромбоза поверхности окклюдера (Рисунок 4.2).

Независимые предикторы тромбоза поверхности устройства

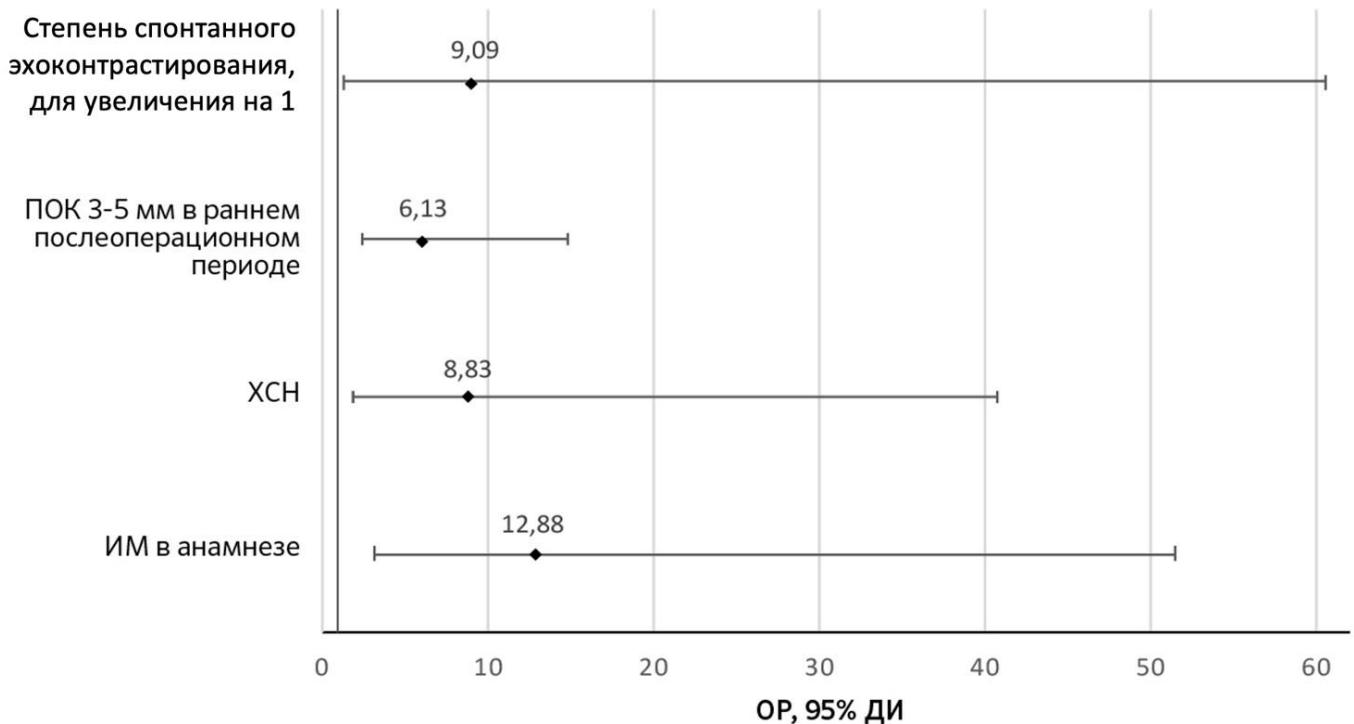


Рисунок 4.2 – Предикторы развития тромбоза поверхности окклюдера в течение трех лет наблюдения [17]

В группе пациентов без тромбоза окклюдера частота ТЭО составила 3,7% (4/109), у пациентов с тромбозом 9,1 % (1/11). При этом единственный случай ТЭО в группе тромбоза окклюдера развился до выявления тромбоза: нефатальный инсульт у пациента развился на 35 неделе наблюдения, в то время как тромбоз был выявлен в отдаленном периоде на визите в конце 3 года наблюдения. Нами не было обнаружено связи девайс-ассоциированного тромбоза с развитием тромбоемболических событий (ИИ/ТИА/СЭ) (ОР 3,52 [0,37-33,26]; 0,271), а также инсультов любого типа (ОР 3,19 [0,35-28,90]; 0,303).

Данные о частоте отдаленных клинических исходов в группе окклюдера по запланированным первичной и вторичным конечным точкам в течение трех лет наблюдения представлены в Таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Частота первичной и вторичных конечных точек в группе пациентов с имплантированным окклюдером УЛП

Конечная точка	Доля пациентов, % (n/n ₀)	Частота возникновения, n на 100 пациенто-лет
Первичная конечная точка		
Прогноз-определяющие негативные исходы: кумулятивная частота смерти от всех причин + ИИ/ТИА/СЭ + больших и клинически значимых кровотечений по критериям регистра GARFIELD	20,8% (25/120)	11,05
Вторичные конечные точки		
ККТ эффективности: кумулятивная частота смерти от всех причин + ИИ/ТИА/СЭ;	9,2% (11/120)	4,29
ККТ безопасности: кумулятивная частота больших и клинически значимых кровотечений по критериям регистра GARFIELD	15,0% (18/120)	7,94
Общая смертность	8,3% (10/120)	3,86
Сердечно-сосудистая смертность	6,7% (8/120)	3,09
Кумулятивная частота тромбоэмболических событий: ИИ + ТИА + СЭ	4,2% (5/120)	1,95
Частота больших кровотечений по критериям регистра GARFIELD	5,0% (6/120)	2,39
Частота фатальных кровотечений по критериям регистра GARFIELD	4,2% (5/120)	1,93

Частота неблагоприятных событий в группе окклюдера в нашем исследовании, в целом, сопоставима с данными крупных зарубежных регистров. Подробнее сравнительный анализ наших данных с данными других исследований представлен в главе 5.

1.2 Анализ связи типа послеоперационной антитромботической терапии с ранними и отдаленными исходами имплантации окклюдера ушка левого предсердия

Поскольку рекомендованные на период выполнения работы режимы послеоперационной АТТ зависят от типа окклюдирующего устройства, то исследование связи типа АТТ с клиническими исходами рационально

рассматривать в подгруппах различных устройств отдельно. Так как в нашем исследовании преимущественно имплантировался окклюдер УЛП Watchman, оно не имеет достаточной мощности для поиска закономерностей в применении АТТ после имплантации Amplatzer Amulet. В связи с этим дальнейший анализ проводился только в подгруппе пациентов с имплантированным окклюдером УЛП типа Watchman (n = 92).

В соответствии с назначенными по решению лечащего врача режимами АТТ пациенты из группы окклюдера УЛП были разделены на следующие подгруппы:

- 1) пациенты, получающие ПОАК±антиагреганты (группа ПОАК, n = 35);
- 2) пациенты, получающие варфарин±антиагреганты (группа варфарина, n = 20);
- 3) пациенты, получающие ДАТТ (аспирин+клопидогрел) (группа ДАТТ, n = 35).

Из данного анализа также были исключены пациенты, которые после выписки в качестве антикоагулянта первично получали эноксапарин натрия (n = 2).

Данные о конкретных назначенных режимах АТТ во всей группе пациентов с окклюдерами УЛП Watchman представлены в Таблице 4.6.

Таблица 4.6 – Схемы антитромботической терапии у пациентов в исследовании [20]

Схема антитромботической терапии	Пациенты после имплантации Watchman (n = 92)
Без АТТ	0%
ДАТТ	38,0% (35/92)
Варфарин	7,6% (7/92)
Варфарин + аспирин	9,8% (9/92)
Варфарин + ДАТТ	4,3% (4/92)
ПОАК	1,1% (1/92)
ПОАК + аспирин	31,5% (29/92)
ПОАК + ДАТТ	3,3% (3/92)
Другое (ОАК + клопидогрел, схемы с эноксапарином натрия и пр.)	4,3% (4/92)

Среди пациентов с наличием противопоказаний к длительному приему АК 16,7% пациентов после выписки получали ПОАК и 27,1% – варфарин. Эти пациенты могли получать краткосрочную антикоагулянтную терапию. В когорте пациентов, отказавшихся от долгосрочного приема АК, ОАК при выписке были назначены в 77,3% случаев.

Исходные клинико-anamnestические характеристики пациентов, в зависимости от типа назначенной послеоперационной АТТ, представлены в Таблице 4.7.

Таблица 4.7 – Исходная характеристика пациентов в группах [20]

Параметр	ПОАК (1) (n = 35)	Варфарин (2) (n = 20)	ДАТТ (3) (n = 35)	p
Возраст, лет	64,0 (ИКР: 60-67)	63,0 (ИКР: 45,25-72,0)	69,0 (ИКР: 58- 76)	0,031
Мужской пол, % (n)	42,9% (15/35)	55,0% (11/20)	57,1% (20/35)	0,487
ИМТ, кг/м ²	30,9 (ИКР: 26,1-34,3)	30,8 (ИКР: 27,0-32-7)	29,0 (ИКР: 25,6- 32,7)	0,309
Пароксизмальная ФП, % (n)	28,6% (10/35)	35,0% (7/20)	37,1% (13/35)	0,776
Курение, % (n)	22,9% (8/35)	20,0% (4/20)	14,3% (5/35)	0,695
Заболевания в анамнезе				
АГ, % (n)	68,6% (24/35)	50,0% (10/20)	54,3% (19/35)	0,323
СД, % (n)	28,6% (10/35)	25,0% (5/20)	11,4% (4/35)	0,237
ОНМК, % (n)	28,6% (10/35)	25,0% (7/20)	28,6% (10/35)	0,914
ТИА, % (n)	5,7% (2/35)	0% (0/20)	8,6% (3/35)	0,450
Артериальная эмболия, % (n)	8,6% (3/35)	0% (0/20)	2,9% (1/35)	0,444
ИБС, % (n)	28,6% (10/35)	25,0% (5/20)	45,7% (16/35)	0,229
ИМ, % (n)	20,0% (7/35)	10,0% (2/20)	37,1% (13/35)	0,062
Перенесенное ЧКВ, % (n)	11,4% (4/35)	5,0% (1/20)	37,1% (13/35)	0,005 p₁₋₃ = 0,018 p₂₋₃ = 0,018
Перенесенное КШ, % (n)	5,7% (2/35)	0% (0/20)	11,4% (4/35)	0,315
Эрозивно-язвенное поражение, % (n)	28,6% (10/35)	55,0% (11/20)	20,0% (7/35)	0,027 p₂₋₃ = 0,023
Заболевания печени, % (n)	0% (0/35)	5,0% (1/20)	0% (0/35)	0,222
Активное онкологическое заболевание, % (n)	0% (0/35)	0% (0/20)	5,7% (2/35)	0,345
Онкологическое заболевание в анамнезе, % (n)	2,9% (1/35)	0% (0/20)	14,3% (5/35)	0,139

Продолжение таблицы 4.7

Периферический атеросклероз, % (n)	14,3% (5/35)	20,0% (4/20)	17,1% (6/35)	0,934
ХСН, % (n)	60,0% (21/35)	40,0% (8/20)	25,7% (9/35)	0,014 p₁₋₃ = 0,011
ХБП (С3а и выше), % (n)	42,9% (15/35)	15,0% (3/20)	17,1% (6/35)	0,023
Перенесенное кровотечение, % (n)	22,9% (8/35)	60,0% (12/20)	65,7% (23/35)	<0,001 p₁₋₂ = 0,009 p₁₋₃ = 0,001
Стратификация риска				
Индекс коморбидности Чарльсона, балл	5 (ИКР: 4-7)	5 (ИКР: 3-6)	6 (ИКР: 4-6)	0,126
Сумма баллов по шкале CHA2DS2-VASc, балл	4 (ИКР: 3-4)	3 (ИКР: 2-4)	4 (ИКР: 3-5)	0,033 p₂₋₃ = 0,027
- CHA2DS2-VASc \geq 5, % (n)	14,3% (5/35)	15,0% (3/20)	31,4% (11/35)	0,173
Сумма баллов по шкале HAS-BLED	3 (ИКР: 2-3)	2 (ИКР: 2-3)	3 (ИКР: 2-3)	0,732
- HAS-BLED \geq 3, % (n)	51,4% (18/35)	45,0% (9/20)	60,0% (21/35)	0,587
Группа особенно высокого риска кровотечений*, % (n)	51,4% (18/35)	55,0% (11/20)	71,4% (25/35)	0,232
Группа высокого риска ИИ/ТЭ и высокого риска кровотечений**, % (n)	8,6% (3/35)	15,0% (3/20)	31,4% (11/35)	0,048
Параметры оперативного вмешательства				
Показания к имплантации окклюдера: - противопоказания к постоянной АКТ	22,9% (8/35)	65,0% (13/20)	71,4% (25/35)	<0,001 p₁₋₂ = 0,003 p₁₋₃ <0,001

* HAS-BLED \geq 3 баллов, или геморрагический инсульт в анамнезе, или кровотечение 3 типа по критериям BARC в анамнезе. ** CHA2DS2-VASc \geq 5 И отношение к группе особенно высокого риска кровотечений

Между когортами наблюдались статистически значимые различия по некоторым базовым клинико-анамнестическим характеристикам. Так, пациенты в группе ДАТТ были старше ($p = 0,031$), чаще подвергались ЧКВ в анамнезе при сопоставлении с обеими группами пациентов на антикоагулянтах ($p = 0,005$), чаще переносили кровотечение в анамнезе ($p < 0,001$) и, соответственно, наиболее часто им имплантировался окклюдер УЛП в связи с наличием противопоказаний к постоянному приему антикоагулянтов (71,4%; $p < 0,001$). Кроме того, в этой группе пациентов было наибольшее число пациентов с одновременно крайне высоким и тромботическим, и геморрагическим риском ($p = 0,048$). В группе ПОАК чаще при

сопоставлении с другими группами в анамнезе была ХБП ($p = 0,023$) и ХСН ($p = 0,014$) и реже – кровотечения ($p < 0,001$), соответственно, в этой группе было наибольшее число пациентов, которым окклюдер УЛП имплантировался в связи с отказом и низкой приверженностью к приему АКТ ($p < 0,001$).

После оперативного вмешательства наблюдалось закономерное снижение интенсивности АТТ в соответствии с клиническими рекомендациями (Рисунок 4.3).

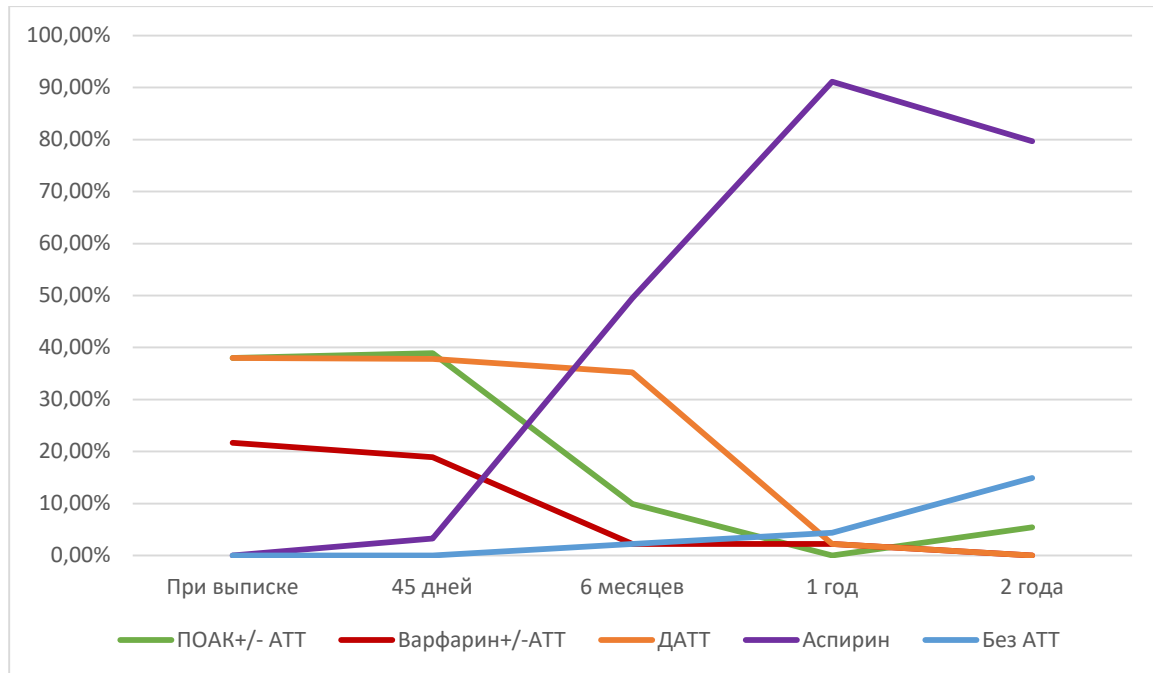


Рисунок 4.3 – Изменение антитромботической терапии в первые 2 года наблюдения [20]

В соответствии с текущими клиническими рекомендациями, большинство пациентов на варфарине или ПОАК перешли на ДАТТ на первом визите через 45 дней от имплантации окклюдера УЛП. К первому году наблюдения подавляющее число пациентов находилось на монотерапии аспирином. Ко второму году наблюдения уже более 10% пациентов не получали никакой АТТ.

Мы проанализировали связь послеоперационного типа АТТ с частотой прогноз-определяющих негативных исходов (общая смертность + ИИ/ТИА/СЭ + большие и клинически значимые кровотечения в соответствии с критериями регистра GARFIELD), а также с частотой вторичных конечных точек в течение трех лет наблюдения в соответствии intention-to-treat протоколом.

По полученным данным (Таблица 4.8) можно отметить, что в группе ПОАК имелась тенденция к меньшей частоте неблагоприятных событий при сопоставлении как с группой варфарина ($p = 0,057$), так и с группой ДАТТ ($p = 0,090$) – 5,56 против 19,05 и 14,38 событий на 100 пациенто-лет соответственно. Полученные различия были скорректированы по отличающимся исходным клинико-anamнестическим характеристикам при помощи многофакторной регрессии Кокса (Рисунок 4.4). В результате этого были получены статистически значимые различия по частоте неблагоприятных событий в пользу когорты ПОАК. Назначение варфарина в составе послеоперационной АТТ было связано с 8,5-кратным ростом риска неблагоприятных событий (ОР 8,49 [95% ДИ 2,00-36,15]; 0,004), а назначение только ДАТТ – с 4-кратным (ОР 4,34 [95% ДИ 1,08-17,36]; 0,038). При этом значимых различий по частоте прогноз-определяющих негативных исходов между группами варфарина и антиагрегантов выявлено не было как в однофакторном, так и в многофакторном анализе.

Таблица 4.8 – Накопительная частота конечных точек за три года наблюдения в зависимости от режима АТТ [20]

Конечная точка	ПОАК, n (%) n на 100 пац.- лет (1) (n = 35)	Варфарин, n (%) n на 100 пац.-лет (2) (n = 20)	ДАТТ, n (%) n на 100 пац.- лет (3) (n = 35)	Plog-rank
Кумулятивная частота прогноз-определяющих негативных исходов	3 (8,57%) 5,56	6 (26,09%) 19,05	11 (18,64%) 14,38	p₁₋₂ = 0,057 p₁₋₃ = 0,090 p ₂₋₃ = 0,700
ККТ безопасности	6 (17,14%) 11,64	5 (25,0%) 15,87	6 (10,17%) 7,79	p ₁₋₂ = 0,059 p₁₋₃ = 0,019 p ₂₋₃ = 0,700
Общая смертность	0	2 (8,70%) 5,25	5 (8,47%) 5,44	p ₁₋₂ = 0,113 p ₁₋₃ = 0,129 p ₂₋₃ = 0,854
ИИ/ТИА/СЭ	0	0	4 (6,78%) 4,48	p ₁₋₃ = 0,103 p ₂₋₃ = 0,188
Большие кровотечения	3 (8,57%) 5,56	5 (21,74%) 15,87	1 (1,69%) 1,09	p ₁₋₂ = 0,129 p ₁₋₃ = 0,342 p ₂₋₃ = 0,393
Фатальные кровотечения	2 (5,71%) 3,57	4 (17,39%) 10,49	3 (5,08%) 3,40	p ₁₋₂ = 0,265 p ₁₋₃ = 0,960 p ₂₋₃ = 0,057

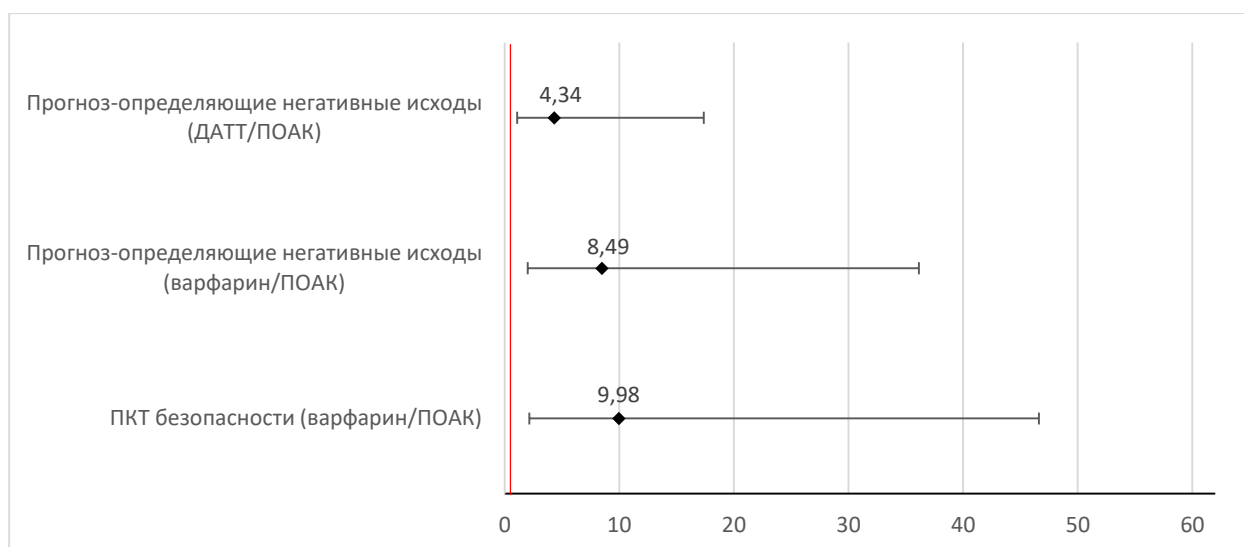


Рисунок 4.4 – Скорректированный по исходным различиям по исходным клинико-анамнестическим характеристикам (возраст, ЧКВ в анамнезе, эрозивно-язвенное поражение ЖКТ, ХСН, ХБП, перенесенное кровотечение, балл по шкале CHA2DS2-VASc, показания к имплантации окклюдера УЛП) относительный риск неблагоприятных исходов в группах (на рисунке представлены только исходы со статистически достоверными различиями) [20]

У пациентов в группе ПОАК при сопоставлении с группой варфарина, отмечалась тенденция к меньшей смертности от всех причин (0 против 5,25 на 100 пациенто-лет; $p = 0,113$), а также меньшая частота кровотечений (11,64 против 15,87 на 100 пациенто-лет; $p = 0,129$). За весь период наблюдения в группах пациентов, получавших АК в послеоперационном периоде, не произошло ни одного ТЭО.

При подробном сопоставлении конечных точек в группах ПОАК и антиагрегантов было выявлено, что назначение ПОАК имело тенденцию к меньшей частоте смерти от всех причин (0 против 5,44 на 100 пациенто-лет, $p = 0,129$) и тромботических событий (0 против 4,48 на 100 пациенто-лет, $p = 0,103$). Частота всех кровотечений в однофакторном анализе была выше в группе ПОАК, чем в группе антиагрегантов (11,64 против 1,09 на 100 пациенто-лет, $p = 0,019$), однако, после коррекции в многофакторном анализе различия по частоте кровотечений нивелировались ($p = 0,211$).

Для выявления других предикторов прогноз-определяющих негативных исходов среди пациентов после имплантации окклюдера УЛП Watchman нами был проведен дополнительный многофакторный анализ методом регрессии Кокса.

Характеристика отношения рисков для каждого предиктора в составе модели представлена на Рисунке 4.5.

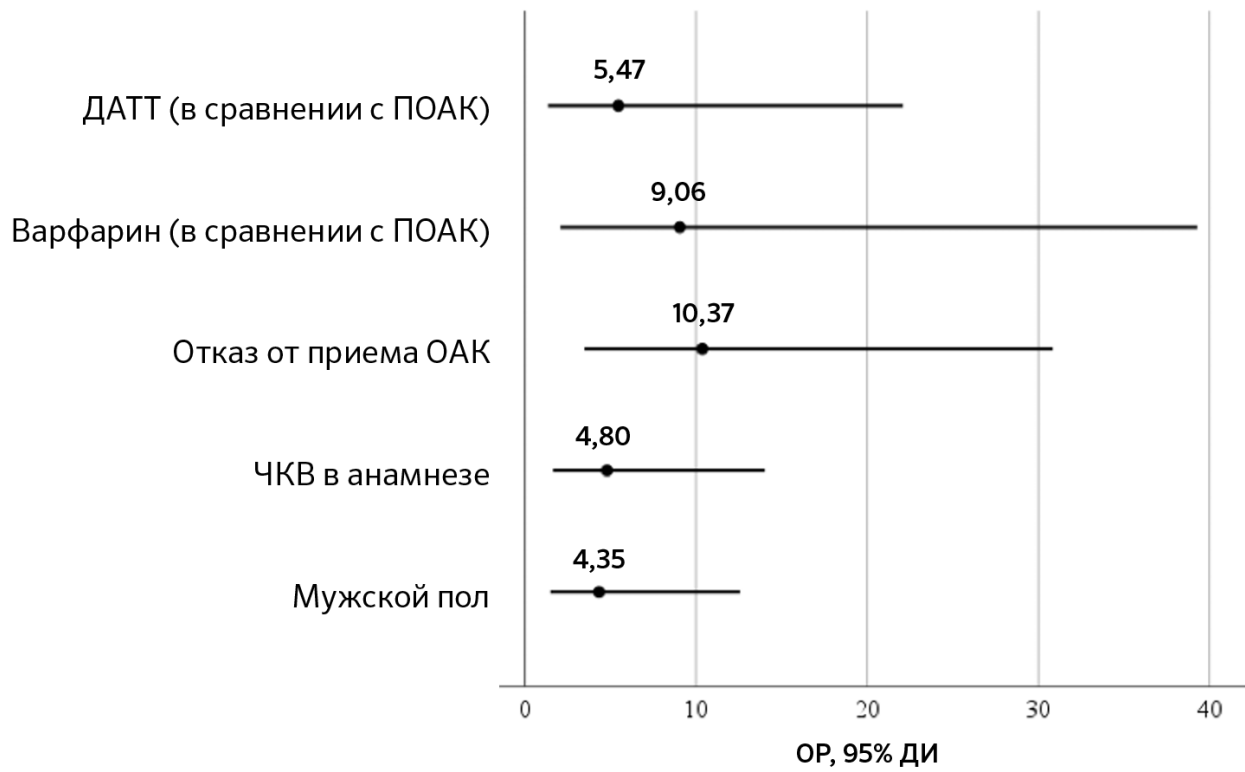


Рисунок 4.5 – Независимые предикторы прогноз-определяющих негативных исходов (общая смертность, ИИ/ТИА/СЭ, большие и клинически значимые кровотечения по критериям регистра GARFIELD) у пациентов после имплантации окклюдеров УЛП типа Watchman за 3 года наблюдения. В модель включены все параметры, по которым исходно отличались группы, а также параметры со значимостью $p < 0,2$ в однофакторном анализе: возраст, пол, ИМ, ЧКВ, эрозивно-язвенное поражение ЖКТ, ХСН, ХБП, кровотечения, ОНМК в анамнезе, балл по шкале CHA2DS2-VASc, показания к имплантации ОУЛП, тип назначенной послеоперационной АТТ [20, 108]

Мужской пол, имплантация окклюдера по поводу отказа от терапии ОАК, ЧКВ в анамнезе, а также назначение в послеоперационном периоде режима АТТ с варфарином или ДАТТ вместо ПОАК было связано с повышением риска неблагоприятных событий. Назначение ПОАК после имплантации окклюдера УЛП типа Watchman в нашем исследовании, соответственно, являлось независимым предиктором благоприятного исхода.

В нашем исследовании подавляющее большинство пациентов получали АТТ в течение первого года наблюдения, поэтому мы провели дополнительный анализ событий ПКТ, произошедших за первый год после имплантации ОУЛП. Был

выполнен дополнительный однофакторный регрессионный анализ риска событий ПКТ за 1 год. Полученные предполагаемые предикторы с уровнем значимости $p \leq 0,2$ были включены в многофакторный анализ. По результатам данного анализа была выявлена статистическая значимость тех же самых предикторов, что и при анализе событий за три года, только с более широкими значениями доверительных интервалов (Таблица 4.9).

Таблица 4.9 – Предикторы развития ПКТ (регрессионной модели) за первый год наблюдения

Фактор риска	Стандартизованное ОР* (АНР) для развития ПКТ	95% ДИ	p
Мужской пол	5,40	1,40-20,89	0,015
ЧКВ в анамнезе	8,97	2,16-37,17	0,002
Показание для имплантации: отказ от приема ОАК	23,46	4,91-112,2	<0,001
Назначение варфарина (при сопоставлении с ПОАК)	23,82	3,69-153,6	<0,001
Назначение ДАТТ (при сопоставлении с ПОАК)	7,85	1,41-43,83	0,019

Назначение ПОАК после имплантации ОУЛП в нашем исследовании являлось независимым предиктором благоприятного исхода. Согласно полученным нами данным, возможно рассмотреть назначение ПОАК у пациентов групп риска: с высоким риском кровотечений, лицам мужского пола, а также пациентам с ЧКВ в анамнезе.

По выполненному многофакторному анализу риска неблагоприятных событий за первый год наблюдения также были построены скорректированные кривые Каплан-Мейера для исследуемых групп (Рисунок 4.6).

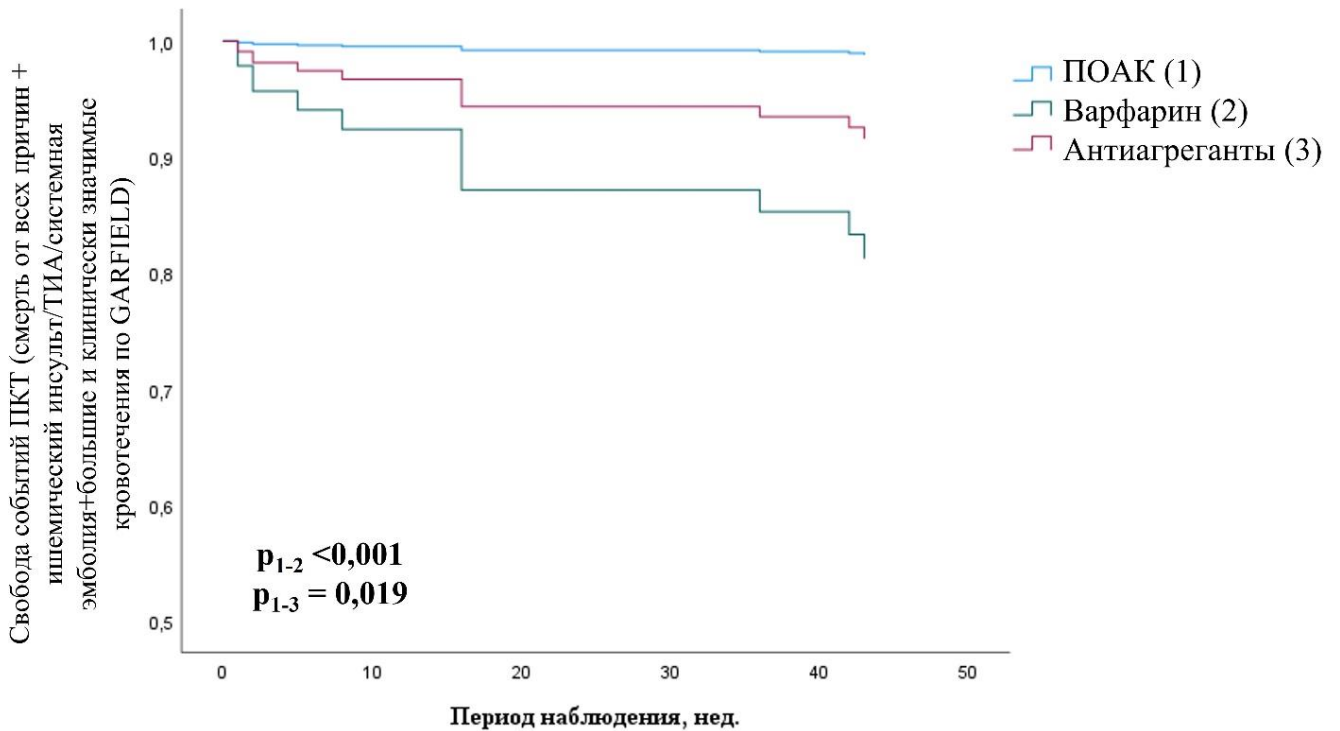


Рисунок 4.6 – Скорректированная в многофакторном анализе свобода от событий, составивших ПКТ (общая смертность + ишемический инсульт/ТИА/системная эмболия + большие и клинически значимые кровотечения по критериям регистра GARFIELD) в исследуемых группах за первый год наблюдения

1.3 Течение фибрилляции предсердий после имплантации окклюдера ушка левого предсердия

Данная часть исследования выполнялась для изучения взаимодействия имплантации окклюдера УЛП с течением фибрилляции предсердий в отдаленном периоде с точки зрения бремени ФП. Пациенты с постоянной и длительно персистирующей формами ФП ($n = 105$) были исключены из этой части анализа, в результате чего осталось 69 пациентов из группы окклюдера УЛП и 205 пациентов в объединенной группе, включающей пациентов на ПОАК, варфарине и без профилактики ТЭО.

Получившиеся группы были высоко гетерогенны по исходной длительности и частоте пароксизмов в год с несопоставимым тотальным бременем ФП. Для преодоления гетерогенности и несопоставимости групп был выполнена

псевдорандомизация 1:1. В качестве конфаундеров учитывалась форма ФП, исходная частота симптомных пароксизмов ФП и их максимальная длительность, а также индекс коморбидности Чарльсона. Выбранное значение допуска соответствия составило 0,1. В результате были получены равные по размеру и сопоставимые по основным базовым характеристикам группы.

В итоге, в данную часть исследования было включено 102 пациента, псевдорандомизированные на группы имплантации окклюдера УЛП (n = 51) и стандартной терапии с применением ОАК или без профилактики ТЭО (n = 51). Исходные клинико-anamnesticheskie характеристики пациентов в группах представлены в Таблице 4.10.

Таблица 4.10 – Исходные клинико-anamnesticheskie характеристики пациентов в группах в зависимости от типа профилактики ВТЭО после проведения псевдорандомизации [11]

Характеристика	Группа контроля (n = 51)	Группа окклюдера УЛП (n = 51)	P
Возраст, лет	69 (ИКР: 64–77)	68 (ИКР: 60-75)	0,638
Мужской пол, % (n)	52,9% (27/51)	54,9% (28/51)	0,843
ИМТ, кг/м ²	30,2 (ИКР: 28,4-33,2)	29,4 (ИКР: 26,1-32,7)	0,130
Форма ФП, % (n)			
- пароксизмальная	74,5% (38/51)	76,5% (39/51)	0,818
- персистирующая	25,5% (13/51)	23,5% (12/51)	
Частота пароксизмов*, n в год	8 (ИКР: 3-42)	10 (ИКР: 12-52)	0,091
Частота симптомных пароксизмов ФП в год, % (n):			0,578
- редкие пароксизмы (≤1 эпизод в месяц)	57,9% (22/38)	48,7% (19/39)	
- средняя частота пароксизмов (>1 эпизода в месяц, но <1 эпизода в неделю)	23,7% (9/38)	23,1% (9/39)	
- частые пароксизмы ФП (≥1 эпизода в неделю)	18,4% (7/38)	28,2% (11/39)	
Максимальная длительность симптомных пароксизмов*, ч	10 (ИКР: 4-24)	10 (ИКР: 5-24)	0,818
Объем ЛП, мл	76 (ИКР: 61-95)	86 (ИКР: 64-98)	0,382
Диаметр устья УЛП, мм	23 (ИКР: 20,5-26)	22 (ИКР: 21-24)	0,655
ФВ ЛЖ, %	60 (ИКР: 55-65)	60 (ИКР: 60-65)	0,515
СДЛА, мм рт.ст.	30 (ИКР: 25-34,5)	30 (ИКР: 27-37,25)	0,400
Курение, % (n)	11,8% (6/51)	17,6% (9/51)	0,577
АГ, % (n)	64,7% (33/51)	68,6% (35/51)	0,674
СД, % (n)	31,4% (16/51)	19,6% (10/51)	0,173

Продолжение таблицы 4.10

ИБС, % (n)	31,4% (16/51)	25,5% (13/51)	0,510
ИМ, % (n)	17,6% (9/51)	31,4% (16/51)	0,107
КШ, % (n)	3,9% (2/51)	9,8% (5/51)	0,436
Некомпенсированные заболевания щитовидной железы, % (n)	23,5% (12/51)	21,6% (11/51)	0,813
Прием левотироксина, % (n)	7,8% (4/51)	15,7% (8/51)	0,357
ХСН, % (n)	33,3% (17/51)	49,0% (25/51)	0,108
ХБП (С3а и выше), % (n)	29,4% (15/51)	17,6% (9/51)	0,161
Индекс коморбидности Чарльсона, балл	6 (ИКР: 4-8)	5 (ИКР: 4-6)	0,101
Шкала CHA2DS2-VASc, балл	4 (ИКР: 3-5)	4 (ИКР: 3-5)	0,847
Шкала HAS-BLED, балл	2 (ИКР: 1-3)	2 (ИКР: 2-3)	0,101

*параметры только для пароксизмальной формы ФП

На Рисунке 4.7 представлена назначенная пациентам при выписке терапия.

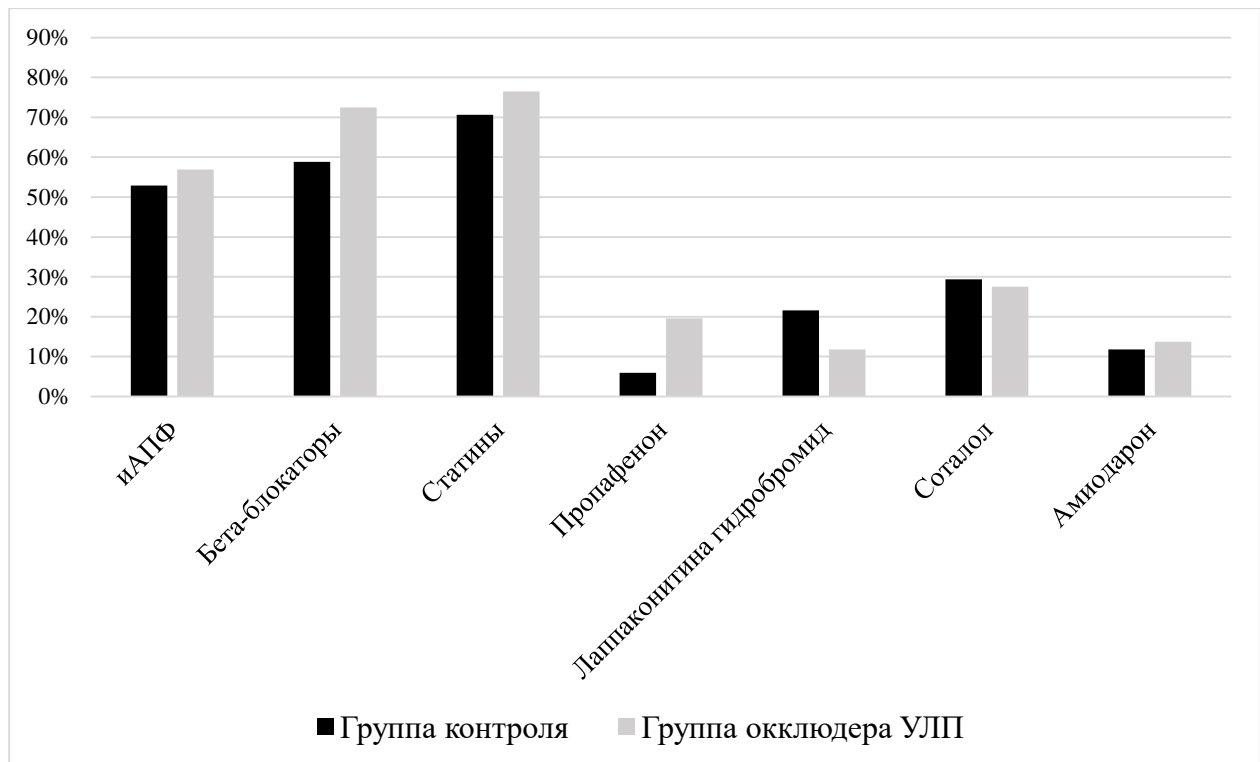
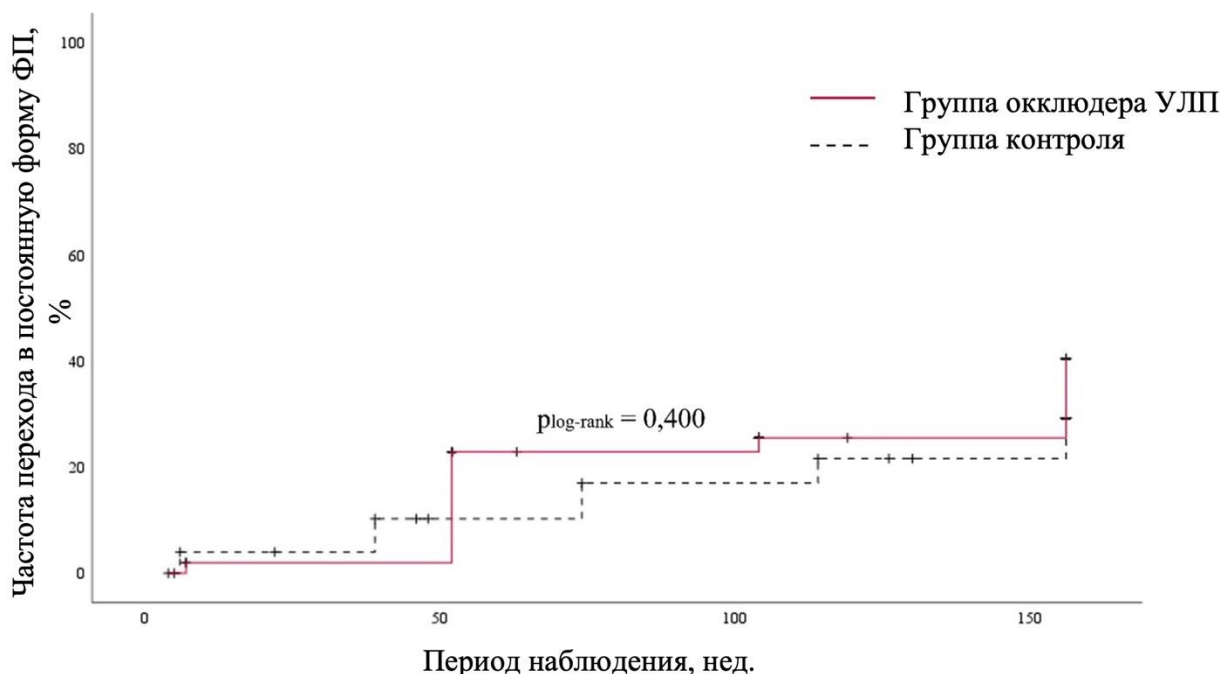


Рисунок 4.7 – Данные о терапии при выписке в группе окклюдера и в контрольной группе. Примечание: статистически значимых различий по терапии между группами не выявлено [11]

Конечная точка перехода в постоянную или длительно персистирующую форму ФП за 3 года наблюдения была достигнута у 29,4% (15/51) пациентов в

группе окклюдера и у 25,5% (13/51) пациентов в группе стандартной терапии. При построении кривых Каплана-Мейера (Рисунок 4.8) статистическая значимость полученных различий не была достигнута ($p_{\text{log-rank}} = 0,400$).



Визит	45 дней	6 месяцев	1 год	2 года	3 года
Число событий, n (накопленный %)					
Группа окклюдера	1 (2,0%)	7 (13,7%)	11 (21,6%)	12 (23,5%)	15 (29,4%)
Группа ОАК	2 (4,1%)	5 (9,8%)	8 (15,7%)	10 (19,6%)	13 (25,5%)

Рисунок 4.8 – Частота перехода фибрилляции предсердий в постоянную или длительно персистирующую форму у пациентов в зависимости от типа профилактики ВТЭО [11]

С целью оценки связи исходных клинико-анамнестических факторов с частотой перехода в постоянную или длительно персистирующую форму ФП был проведен дополнительный многофакторный анализ методом регрессии Кокса. Характеристики отношения рисков для каждого отобранного значимого предиктора в составе итоговой модели представлены в Таблице 4.11. Итоговая модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Таблица 4.11 – Характеристика предикторов регрессионной модели риска перехода в постоянную форму фибрилляции предсердий у пациентов из псевдорандомизированной когорты [11]

Предиктор	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
Имплантация окклюдера УЛП, %	1,22	0,51-2,91	0,657	Параметр не вошел в итоговую модель		
Возраст старше 66 лет, %	4,42	1,68-11,65	0,003	3,41	1,25-9,35	0,011
Перисистирующая ФП, %	19,66	8,10-47,70	<0,001	23,98	8,98-64,05	<0,001
ИМ в анамнезе, %	2,19	0,84-5,70	0,125	3,26	1,31-8,17	0,017

Тестируемые параметры (методом исключения Вальда): исходная форма ФП, сахарный диабет, инфаркт миокарда, коронарное шунтирование в анамнезе, прием иАПФ, прием БРА, прием бета-блокаторов, прием антиаритмических препаратов, возраст старше 66 лет, HAS-BLED ≥ 3 баллов, СДЛА ≥ 30 мм рт.ст., имплантация окклюдера УЛП (принудительно включен в модель)

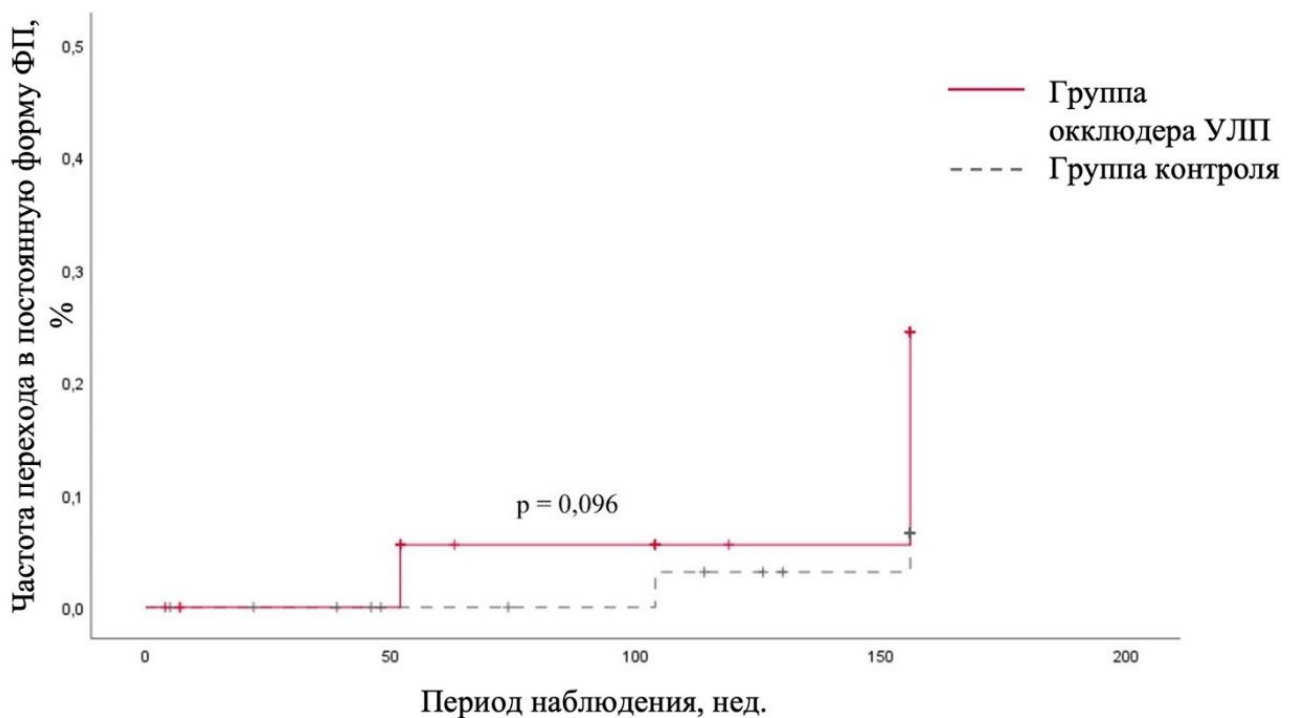
В итоговой модели, определяющей значимые предикторы прогрессирования ФП в общей когорте пациентов, факт имплантации окклюдера УЛП не имел статистически значимого влияния на данный исход ни в однофакторном, ни в многофакторном анализе. Наличие у пациента исходно персистирующей формы ФП, более пожилой возраст (старше 66 лет), а также инфаркт миокарда в анамнезе оказались статистически значимыми предикторами, повышающими риск прогрессирования ФП.

В полученной модели пропорциональных рисков исходно персистирующая форма ФП среди всех предикторов имела наибольшую значимость (ОР 23,98 [95% ДИ 8,98-64,05]; $p < 0,001$). Среди пациентов с исходно персистирующей формой ФП к 3 году наблюдения постоянная или длительно персистирующая форма ФП отмечалась у 84,0% пациентов, а среди пациентов с исходно пароксизмальной формой ФП – только у 9,1% ($p < 0,001$).

В связи с данной выявленной тенденцией мы решили также определить, как имплантация окклюдера УЛП влияет на вероятность перехода в постоянную или длительно персистирующую форму ФП у пациентов только с исходно пароксизмальной ФП.

В данном субанализе между группой имплантации окклюдера УЛП ($n = 39$) и группой стандартной терапии ($n = 38$) имелись отличия по некоторым исходным клинико-anamнестическим характеристикам: по возрасту (Me 65 против 68,5 лет; $p = 0,024$), частоте назначения бета-блокаторов (30,8% против 63,2%; $p = 0,004$) и спиронолактона (89,7% против 65,8%; $p = 0,014$) при выписке.

Частота прогрессирования ФП к 3 году наблюдения в группе окклюдера УЛП в данной когорте составила 12,8% (5/39), а в группе стандартной терапии – 5,3 (2/38). При построении кривых Каплан-Мейера (Рисунок 4.8) данные различия оказались статистически незначимыми, тем не менее обращала на себя внимание тенденция к большей частоте данного исхода в группе вмешательства ($p_{\log\text{-rank}} = 0,096$).



Группа	Частота событий к 3 году наблюдения
Группа имплантации окклюдера УЛП	12,8% (5/39)
Группа стандартной терапии	5,5% (2/38)

Рисунок 4.8 – Кривая накопления событий перехода формы фибрилляции предсердий в постоянную или длительно персистирующую у пациентов с исходно пароксизмальной формой [11]

Для выявления предикторов прогрессирования ФП в данной когорте мы также выполнили многофакторный анализ методом регрессии Кокса.

Характеристики отношения рисков для каждого отобранного значимого предиктора в составе итоговой модели представлены в Таблице 4.13. Итоговая модель также была статистически значимой ($p < 0,001$).

Таблица 4.13 – Характеристика предикторов регрессионной модели риска перехода в постоянную форму фибрилляции предсердий среди пациентов с пароксизмальной формой [11]

Предиктор	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	P
Имплантация окклюдера УЛП, %	3,63	0,69-19,03	0,127	17,27	1,51-198,1	0,022
Исходная частота симптомных пароксизмов ФП, случаев в год	1,01	1,003-1,02	0,004	1,03	1,01-1,05	0,001
КШ в анамнезе, %	7,42	1,42-38,71	0,017	34,51	2,04-585,05	0,014
Не применение иАПФ после выписки, %	4,03	0,78-20,77	0,096	33,88	1,71-672,15	0,021

Тестируемые параметры (методом включения Вальда):
 1) Исходные отличия между группами пациентов с окклюдером и на АК: возраст, прием бета-блокаторов и спиронолактона после выписки
 2) Параметры, по которым в однофакторном анализе методом регрессии Кокса влияния на частоту прогрессирования ФП $p \leq 0,2$: имплантация окклюдера УЛП, ожирение, исходная частота пароксизмов ФП, КШ в анамнезе, объем ЛП, СДЛА >30 мм рт.ст., не применение иАПФ после выписки

Таким образом, по полученным нами данным субанализа имплантация окклюдера УЛП оказалась независимым предиктором (ОР 17,27 [95% ДИ 1,51-198,1]; 0,022) прогрессирования ФП в постоянную или длительно персистирующую форму для пациентов с исходно пароксизмальной формой ФП. Также значимым фактором являлась исходная частота симптомных пароксизмов ФП (ОР 1,03 [95% ДИ 1,01-1,05]; 0,001), поэтому исходное бремя фибрилляции предсердий, по-видимому, играет значимую роль и у пациентов с исходно пароксизмальной ФП. Кроме того, наличие в анамнезе коронарного шунтирования и не назначение после выписки иАПФ также оказалось предикторами повышенного риска прогрессирования ФП, что согласуется с известной ролью кардиального фиброза в патогенезе данного процесса.

1.4 Анализ связи имплантации окклюдера ушка левого предсердия с течением хронической сердечной недостаточности и вероятностью ее развития de novo

Также в исследовании было изучено взаимодействие имплантации окклюдера УЛП с развитием и течением ХСН. Группа окклюдера сравнивалась с остальными включёнными в исследование пациентами, получавшими ПОАК, варфарин и не получавшими профилактику ТЭО. Всего в данную часть исследования было включено 379 пациентов.

Для данной части исследования регистрировались такие события, как декомпенсация ХСН, госпитализация по поводу ХСН, повышение функционального класса ХСН, развитие ХСН de novo. Декомпенсация ХСН, госпитализация по поводу ХСН и повышение функционального класса регистрировались в группе пациентов, у которых исходно была диагностирована ХСН. В группе пациентов, у которых исходно не было ХСН, в качестве конечной точки регистрировалось развитие ХСН de novo. Исходно частота встречаемости ХСН в группе окклюдера была выше при сопоставлении с группой без окклюдера (45,8% против 32,4%, $p = 0,016$).

Общая клиничко-anamнестическая характеристика пациентов в зависимости от способа профилактики ТЭО (группа окклюдера УЛП и группа контроля) с исходной ХСН представлена в Таблице 4.14.

Таблица 4.14 – Клиничко-anamнестические данные пациентов с ХСН в группе окклюдера и группе без окклюдера [14]

Параметр	Группа окклюдера УЛП (n = 55)	Группа контроля (n = 84)	p*
Возраст	66 (ИКР: 59-70)	72 (ИКР: 64-76)	<0,001
Возраст старше 70 лет	25,5% (14/55)	61,9% (52/84)	<0,001
Пол мужской	45,5% (25/55)	50,0% (42/84)	0,608
ИМТ	31,4 (ИКР: 26,1-34,3)	30,2 (ИКР: 28,1-32,5)	0,717
Ожирение	58,2% (32/55)	56,0% (47/84)	0,862
Курение	16,4% (9/55)	20,2% (17/84)	0,659
Непароксизмальная ФП	67,3% (37/55)	47,6% (40/84)	0,025
АГ	63,6% (35/55)	64,3% (54/84)	>0,999

Продолжение таблицы 4.14

ИБС	30,9% (17/55)	46,4% (39/84)	0,079
ИМ	20,0% (11/55)	31,0% (26/84)	0,174
СД	25,5% (14/55)	29,9% (25/84)	0,700
АКШ	5,5% (3/55)	4,8% (4/84)	>0,999
ЧКВ	20,0% (11/55)	29,8% (25/84)	0,268
Онкология	0% (0/55)	4,8% (4/84)	0,152
Заболевания ЩЖ некомпенсированные	21,8% (12/55)	13,1% (11/84)	0,243
Индекс коморбидности Чарльсона	6 (ИКР: 4-7)	5 (ИКР: 3-8)	0,371
Уровень BNP	352,5 (ИКР: 193,9-569,1)	164,5 (ИКР: 123,8-307,8)	<0,001
ХСНнФВ	10,9% (6/55)	3,6% (3/84)	0,155
ФК ХСН	I – 27,3% (15/55) II – 63,6% (35/55) III – 9,1% (5/55)	I – 6,0% (5/84) II – 70,2% (59/84) III – 23,8% (20/84)	0,001
Препараты:			
Бета-блокаторы	89,1% (49/55)	71,4% (60/84)	0,019
иАПФ	52,7% (29/55)	67,9% (57/84)	0,078
АРА	29,1% (16/55)	23,8% (20/84)	0,554
Ингибиторы МКР	29,1% (16/55)	42,9% (36/84)	0,110
Петлевые диуретики	67,3% (37/55)	71,4% (60/84)	0,706

Исходные данные ЭхоКГ пациентов с ХСН при включении в исследование представлены в Таблице 4.15.

Таблица 4.15 – Данные ЭхоКГ пациентов с ХСН при включении в исследование в группе окклюдера и в группе контроля [14]

Параметр	Окклюдер (n = 55)	Без окклюдера (n = 84)	p*
ФВ ЛЖ	60 (ИКР: 45-64)	55 (ИКР: 50-60)	0,152
СДЛА	32 (ИКР: 27-40)	33 (ИКР: 25-40)	0,544
Диастолическая дисфункция	Нет – 67,3% (37/55) 1 тип – 20,0% (11/55) 2 тип – 10,9% (6/55) 3 тип – 1,8% (1/55)	Нет – 66,7% (56/84) 1 тип – 25,0% (21/84) 2 тип – 4,8% (4/84) 3 тип – 3,6% (3/84)	0,482
Объём ЛП	98 (ИКР: 80-103)	90 (ИКР: 66-100)	0,032
КДР ЛЖ	5,4 (ИКР: 5,1-6,1)	5,5 (ИКР: 5,2-5,8)	0,753

Преимущественно в данной когорте пациентов диагностировалась ХСН с сохранной фракцией выброса. Статистически значимые отличия между группой

окклюдера УЛП и группой контроля были выявлены по таким факторам риска развития и декомпенсации ХСН, как пожилой возраст, непароксизмальная форма ФП. Также группы исходно статистически значимо отличались по некоторым характеристикам тяжести сердечной недостаточности: исходный уровень BNP (выше в группе окклюдера), функциональный класс ХСН. В группе окклюдера большая часть пациентов получала бета-блокаторы на момент выписки из стационара при сопоставлении с пациентами, которым не проводилась эндоваскулярная изоляция УЛП.

С целью изучения связи установки окклюдера УЛП с течением ХСН было рассмотрено изменение уровня BNP в группах окклюдера и контроля в динамике за всё время наблюдения. Было получено, что в обеих группах за время наблюдения уровень BNP статистически значимо увеличился (Таблица 4.16). При этом несмотря на наличие исходных отличий между группами, через 1-3 года после начала исследования различий между группами не отмечалось, что может свидетельствовать о тенденции к меньшему росту уровня BNP в группе окклюдера.

Таблица 4.16 – Изменение уровня BNP за время наблюдения в группах окклюдера УЛП и контроля

	Исходный уровень	Уровень при выписке	45 дней	6 месяцев	1 год	2 года	3 года
Группа окклюдера	353 (194; 570)	290 (151; 395) <0,001*	345 (194; 566) <0,001*	410 (201; 611) 0,008*	367 (247; 611) 0,959*	367 (270; 576) 0,017*	436 (343; 642) <0,001*
Группа контроля	165 (124; 308)	165 (104; 281) 0,001*	167 (127; 315) <0,001*	241 (190; 341) <0,001*	354 (260; 466) <0,001*	377 (280; 526) <0,001*	466 (343; 576) <0,001*
р (между группами)**	<0,001	0,003	<0,001	<0,001	0,294	0,988	0,677

*по сравнению с предыдущей точкой наблюдения, по критерию Уилкоксона, ** по критерию Манна-Уитни

С целью исследования связи имплантации окклюдера УЛП с такими конечными точками, как кумулятивная частота декомпенсации ХСН, госпитализация по поводу ХСН, увеличение ФК ХСН, был выполнен анализ с помощью критерия log-rank. Было продемонстрировано отсутствие связи между установкой окклюдера УЛП и данными конечными точками (Таблица 4.17).

Таблица 4.17 – Сопоставление групп окклюдера УЛП и контроля по конечным точкам (частота декомпенсации ХСН, госпитализации по поводу ХСН, увеличение функционального класса ХСН по NYHA)

Конечная точка	Группа окклюдера УЛП, n (%); n на 100 пациенто-лет (n = 54)	Группа контроля, n (%); n на 100 пациенто-лет (n = 84)	plog-rank
Декомпенсация ХСН	15 (27%); 15,2	30 (35%); 16,9	0,721
Госпитализация по поводу ХСН	13 (23%); 13,2	23 (27%); 13,1	0,924
Увеличение значения ФК по NYHA	20 (37%); 22,7	35 (42%); 24,9	0,956

С целью поиска предикторов декомпенсации ХСН у пациентов исследуемой когорты среди исходных клинико-anamnestических факторов был проведён однофакторный анализ методом регрессии Кокса, в котором были отобраны факторы, для которых $p < 0,2$: мужской пол, курение, ИБС, ЧКВ в анамнезе, индекс коморбидности Чарльсона уровень BNP, ФВ ЛЖ, ФК ХСН, СДЛА, диастолическая дисфункция, объём ЛП, КДР ЛЖ, приём ингибиторов МКР и петлевых диуретиков на момент выписки. При этом статистически значимыми предикторами в однофакторном анализе были объём ЛП, уровень BNP, ФК ХСН, ЧКВ в анамнезе (Таблица 4.18).

Также был выполнен многофакторный анализ, в которых отбор предикторов проводился методом исключения Вальда из тех факторов, для которых значение p в однофакторном анализе было менее 0,2. В итоговую многофакторную модель вошли следующие факторы: объём ЛП, уровень BNP, ФК ХСН. Каждый из

факторов был статистически значимым независимым предиктором конечной точки, общая значимость модели составила $p < 0,001$.

Таблица 4.18 – Независимые предикторы декомпенсации ХСН у пациентов с ФП в данном исследовании [14]

Предиктор	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ*		
	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
Объём ЛП	1,015	1,007-1,024	<0,001	1,014	1,004-1,023	0,004
Исходный уровень ВНР	1,003	1,002-1,004	<0,001	1,002	1,001-1,003	0,002
ФК ХСН	1,965	1,147-3,366	0,014	2,086	1,142-3,811	0,017

* - отбор предикторов для многофакторного регрессионного анализа проводился методом исключения Вальда среди факторов, для которых значение p по данным однофакторного анализа составило менее 0,2: мужской пол, курение, ИБС, ЧКВ в анамнезе, индекс коморбидности Чарльсона уровень ВНР, ФВЛЖ, ФК ХСН, СДЛА, диастолическая дисфункция, объём ЛП, КДР ЛЖ, приём ингибиторов МКР и петлевых диуретиков на момент выписки.

Группа пациентов без диагностированной на момент начала исследования ХСН исследовалась в отношении связи установки окклюдера с развитием ХСН de novo. При анализе факторов риска ХСН было получено, что группа окклюдера УЛП и группа контроля статистически значимо отличались по частоте непароксизмальной формы ФП, инфаркта миокарда и ЧКВ в анамнезе, уровню ВНР на момент начала исследования (Таблица 4.19).

Таблица 4.19 – Исходные клиничко-anamнестические данные пациентов без ХСН в группе окклюдера УЛП и группе контроля

Параметр	Группа окклюдера УЛП (n = 65)	Группа контроля (n = 175)	p
Возраст	67 (60; 76)	66 (61; 73)	0,919
Возраст старше 70 лет	40,0% (26/65)	36% (63/175)	0,652
Пол мужской	53,8% (35/65)	49,7% (87/175)	0,663
ИМТ	29,4 (26,1; 31,2)	29,1 (26,9; 32,4)	0,788
Ожирение	35,4% (23/65)	41,7% (73/175)	0,459
Курение	13,8% (9/65)	11,4% (20/175)	0,657
Непароксизмальная ФП	67,7% (44/65)	24% (42/175)	<0,001
АГ	64,6% (42/65)	62,9% (110/175)	0,881
ИБС	29,2% (19/65)	20,6% (36/175)	0,169
ИМ	29,2% (19/65)	10,3% (18/175)	0,001

Продолжение таблицы 4.19

СД	24,6% (16/65)	29,7% (52/175)	0,520
АКШ	4,6% (3/65)	1,7% (3/175)	0,348
ЧКВ	23,1% (15/65)	12% (21/175)	0,042
Онкология	3,1% (2/65)	2,9% (5/175)	>0,999
Заболевания ЩЖ некомпенсированные	23,1% (15/65)	23,4% (41/175)	>0,999
Индекс коморбидности Чарльсона	5 (4; 6)	5 (4; 7)	0,771
Уровень BNP	99,4 (60,8; 102,3)	34 (25; 63)	<0,001

Изучалась связь установки окклюдера УЛП с частотой развития ХСН de novo. По результатам анализа с помощью критерия лог-ранк, установка окклюдера УЛП не влияла на частоту развития ХСН (3,96 против 4,75 на 100 пациенто-лет, $p_{\text{log-rank}} = 0,699$).

С целью выявления клиничко-anamнестических предикторов развития ХСН у пациентов с фибрилляцией предсердий из исследуемой когорты был выполнен анализ методом регрессии Кокса. В однофакторном анализе были отобраны потенциальные предикторы, для которых $p < 0,2$: наличие ИБС, исходный уровень BNP. Данные факторы были отобраны в многофакторную регрессию методом исключения Вальда. Была получена статистически значимая ($p < 0,001$) регрессионная модель, в которую вошли оба данных фактора – наличие ИБС и уровень BNP (Таблица 4.20).

Таблица 4.20 – Анализ предикторов развития ХСН у пациентов с ФП в исследуемой когорте

Предиктор	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ*		
	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
ИБС	3,157	1,502-6,637	0,002	2,469	1,024-5,956	0,044
Исходный уровень BNP	1,022	1,009-1,034	0,001	1,034	1,018-1,049	<0,001

* - отбор предикторов для многофакторного регрессионного анализа проводился методом исключения Вальда среди параметров, для которых значение p по данным однофакторного анализа составило менее 0,2: ИБС, уровень BNP.

Таким образом, в нашем исследовании установка окклюдера УЛП не имела связи с вероятностью декомпенсации ХСН, госпитализации по поводу ХСН и повышения функционального класса ХСН. Также эндоваскулярная изоляция УЛП в данном исследовании не была связана с частотой развития ХСН de novo у пациентов без данного заболевания.

1.5 Анализ приверженности пациентов к приему антикоагулянтов

Был изучен уровень приверженности к АКТ у пациентов, получавших медикаментозную профилактику ТЭО с применением варфарина или ПОАК. Была определена частота встречаемости следующих предикторов неудовлетворительной приверженности, описанных в литературе: возраст младше 50 лет, мужской пол, инсульт в анамнезе, низкий доход, наличие высшего образования, проживание в городе, наличие кровотечений в анамнезе, злоупотребление алкоголем, семейное положение не в браке. Уровень приверженности оценивался по шкале Мориски (значение менее 6 баллов расценивалось, как низкая приверженность) через год от момента включения, а также оценивалась частота фактической отмены препарата согласно данным опроса во всех контрольных точках (45 дней, 6 месяцев, 1, 2 и 3 года наблюдения). В Таблице 4.21 приведены данные о факторах риска низкой приверженности в группах варфарина и ПОАК, а также основные клинические характеристики пациентов.

Таблица 4.21 – Частота общепринятых факторов риска низкой приверженности к терапии АК у пациентов из групп ПОАК и варфарина [18]

Параметр	Общая когорта (n = 199)	Группа ПОАК (n = 99)	Группа варфарина (n = 100)	p
Сумма баллов по шкале CHA2DS2-VASc, Me (ИКР) - CHA2DS2-VASc \geq 5, %	3 (3-5) 28,1% (56/199)	3 (2-4) 24,2% (24/99)	4 (3-5) 32,0% (32/100)	0,073 0,317
Сумма баллов по шкале HAS-BLED, Me (ИКР) - HAS-BLED \geq 3, %	2 (1-2) 24,6% 33(49/199)	2 (1-3) 34,3% (34/99)	1 (1-2) 15,0% (15/100)	<0,001 0,002

Продолжение таблицы 4.21

Побочные эффекты ПОАК в анамнезе, %	0% (0/199)	0% (0/99)	0% (0/100)	-
Побочные эффекты варфарина а анамнезе, %	1,8% (2/114)	14,3% (2/14)	0% (0/100)	<0,001
Возраст младше 50 лет, %	14,7% (43/199)	25,3% (25/99)	18% (18/100)	0,232
ОНМК в анамнезе, %	17,6% (35/199)	10,1% (10/99)	25 (25%)	0,009
Низкий доход, %	61 (20,8%)	23 (23,2%)	38 (38%)	0,031
Наличие высшего образования, %	85 (29,0%)	43 (43,4%)	42 (42%)	0,886
Проживание в городе, %	157 (53,6%)	79 (79,8%)	78 (78%)	0,862
Кровотечения в анамнезе, %	2,5% (5/199)	1,0% (1/99)	4,0% (4/100)	0,001
Злоупотребление алкоголем, %	34 (17,1%)	10 (10,1%)	24 (24,0%)	0,014
Не в браке, %	68 (34,2%)	37 (37,4%)	31 (31%)	0,372

При сопоставлении групп обращает на себя внимание большее значение балла по шкале HAS-BLED в группе ПОАК. При этом в группе варфарина отмечается большая частота ОНМК в анамнезе, кровотечений в анамнезе и злоупотребления алкоголем. Не было получено статистически значимых отличий между группами по риску ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc.

По результатам трехлетнего наблюдения частота отмены препарата в общей группе составила 38 случаев (19 %), в группе варфарина – 27 случаев (27%), в группе ПОАК – 11 случаев (11,1%). Частота низкой приверженности по шкале Мориски в общей группе была равна 41 случаев (20,6%), в группе варфарина – 27 случаев (27%), в группе ПОАК – 14 случаев (14,1%)

Была проанализирована связь выбора антикоагулянта с приверженностью к проводимой терапии. Было получено, что выбор варфарина вместо ПОАК является предиктором низкой приверженности (менее 6 баллов по шкале Мориски через 1 год наблюдения) при анализе методом регрессии Кокса.

Для выявления связи между типом антикоагулянта и вероятностью отмены препарата в течение трех лет наблюдения был выполнен анализ выживаемости с применением критерия log-rank. Было выявлено, что назначение варфарина

ассоциировано с большей частотой отмены препарата за время наблюдения (11,5 против 4,2 событий на 100 пациенто-лет, $p = 0,003$) (Рисунок 4.9).

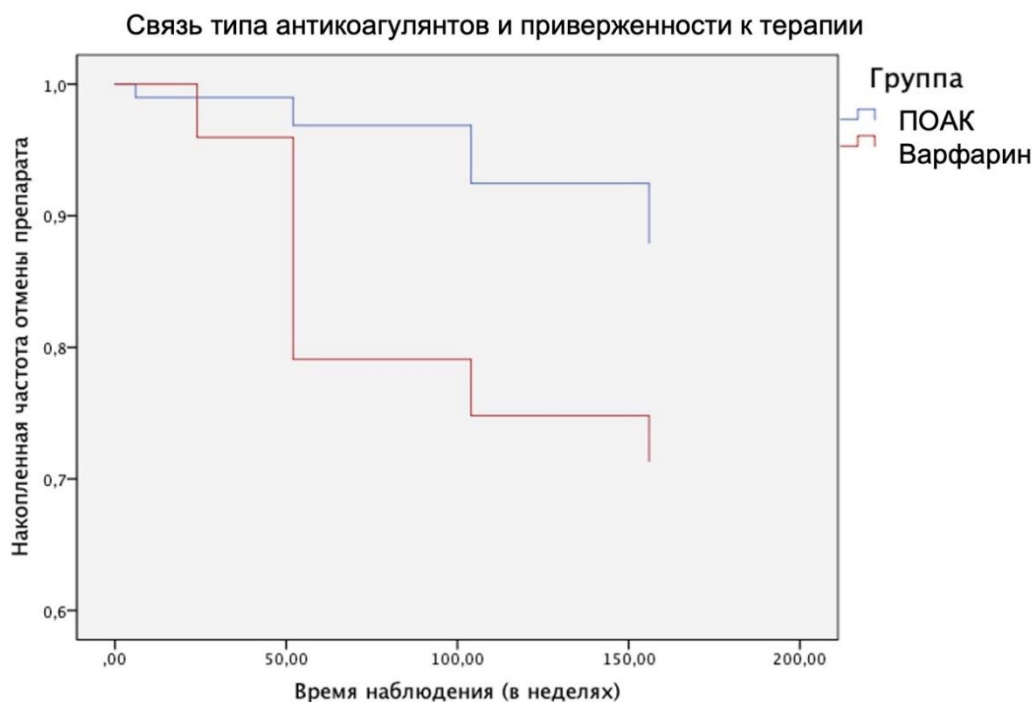


Рисунок 4.9 – кривые Каплана-Мейера: частота самостоятельной отмены приема антикоагулянта в группах варфарина и ПОАК [18]

Также была изучена связь различных ПОАК (ривароксабана, апиксабана, дабигатрана) с вероятностью отмены препарата путем попарных сравнений с помощью критерия log-rank. При этом не было получено статистически значимых отличий в частоте отмены препарата между группами ривароксабана, апиксабана и дабигатрана (Таблица 4.22).

Таблица 4.22 – Частота отмены антикоагулянта в зависимости от выбора ПОАК (ривароксабан, апиксабан или дабигатран) [18]

Конечная точка	Ривароксабан (n = 53)	Апиксабан (n = 18)	Дабигатран (n = 28)	P (критерий log-rank)
Количество пациентов, которые перестали принимать препарат) n (%); n на 100 пациенто-лет	5 (9,4%); 3,6	2 (11,1%); 4,0	4 (14,3%); 5,2	$p_{1-2}^* = 0,910$ $p_{1-3} = 0,565$ $p_{2-3} = 0,727$

* p_{1-2} – при сравнении ривароксабана и апиксабана, p_{1-3} – при сравнении ривароксабана и дабигатрана, p_{2-3} – при сравнении апиксабана и дабигатрана

С целью выявления дополнительных факторов, ассоциированных с увеличением вероятности отмены препарата, был проведен многофакторный анализ методом регрессии Кокса. Была получена многофакторная модель (Таблица 4.23), включившая в себя тип антикоагулянта (ПОАК или варфарин) и сумму баллов по шкале Мориски. Данная модель была статистически значимой ($p = 0,004$).

Таблица 4.23 – Предикторы отмены АК у пациентов из групп ПОАК и варфарина в течение трех лет наблюдения [18]

Фактор	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ*		
	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
Тип АК (варфарин в сравнении с ПОАК)	2,678	1,327-5,401	0,006	2,743	1,327-5,669	0,006
Сумма баллов по шкале Мориски (для увеличения на 1 балл)	0,414	0,344-0,497	0,005	0,548	0,421-0,712	<0,001

Значимость модели: $p = 0,004$. *в анализ включались потенциальные предикторы, для которых в однофакторном анализе значение p составляло менее 0,2: сумма баллов по шкале Мориски, семейное положение (не в браке), наличие ОНМК в анамнезе, тип антикоагулянтной терапии. Отбор параметров в многофакторную регрессионную модель проводился методом исключения Вальда.

1.6 Сопоставление методов профилактики тромбозмболических осложнений у пациентов с противопоказаниями к продленному приему антикоагулянтов

В данной части исследования были изучены клинические исходы у пациентов с противопоказаниями к продленному приему антикоагулянтов в зависимости от стратегии профилактики ТЭО: имплантация окклюдера УЛП при сопоставлении с отсутствием профилактики ТЭО (отсутствие приема постоянной антикоагулянтной терапии).

В эту часть исследования было включено 134 пациента с наличием противопоказаний к продленному приему антикоагулянтов в сочетании с высоким

риском ТЭО. Пациенты были разделены на 2 группы: в первую группу были включены пациенты, которым была выполнена имплантация окклюдера УЛП (n = 74), во вторую – пациенты, не получающие рекомендованной профилактики ТЭО (n = 60).

Исходные клинико-anamnestические характеристики пациентов в группах представлены в Таблице 4.24.

Таблица 4.24 – Исходные клинико-anamnestические данные пациентов по группам в зависимости от профилактики ТЭО [19]

Параметр	Группа окклюдера УЛП (n = 74)	Группа без профилактики ТЭО (n = 60)	p*
Возраст, лет	67,5 (ИКР: 61-76)	73 (ИКР: 64-75)	0,083
Мужской пол, % (n)	55,4% (41/74)	38,3% (23/60)	0,049
ИМТ, кг/м ²	29,7 (ИКР: 26,1-32,7)	29,7 (ИКР: 27,5-32,1)	0,970
Пароксизмальная ФП, % (n)	32,4% (24/74)	48,3% (29/60)	0,061
Курение, % (n)	9,5% (7/74)	8,3% (5/60)	>0,999
АГ, % (n)	60,8% (45/74)	66,7% (40/60)	0,484
СД, % (n)	23,0% (17/74)	36,7% (22/60)	0,083
ОНМК, % (n)	40,5% (30/74)	33,3% (20/60)	0,391
- по геморрагическому типу	19,9% (15/74)	22,1% (13/60)	0,084
ТИА, % (n)	4,1% (3/74)	5,0% (3/60)	>0,999
Артериальная эмболия, % (n)	5,4% (4/74)	10,0% (6/60)	0,342
ИБС, % (n)	35,1% (26/74)	33,3% (20/60)	0,827
ИМ, % (n)	25,7% (19/74)	20,0% (12/60)	0,438
Эрозивно-язвенное поражение ЖКТ, % (n)	36,5% (27/74)	21,7% (13/60)	0,062
Заболевания печени, % (n)	2,7% (2/74)	8,3% (5/60)	0,242
ХОБЛ/бронхиальная астма, % (n)	5,4% (4/74)	3,3% (2/60)	0,691
Активный онкологический процесс, % (n)	2,7% (2/74)	1,7% (1/60)	>0,999
Онкология в анамнезе, % (n)	9,5% (7/74)	6,7% (4/60)	0,754
Некомпенсированные заболевания щитовидной железы, % (n)	20,3% (15/74)	13,3% (8/60)	0,290
Периферический атеросклероз, % (n)	17,6% (13/74)	23,3% (14/60)	0,408
ХСН, % (n)	31,1% (23/74)	40,0% (24/60)	0,282
ХБП (С3а и выше), % (n)	18,9% (14/74)	16,7% (10/60)	0,735
Кровотечение, % (n)	71,6% (53/74)	30,0% (18/60)	<0,001
Индекс коморбидности Чарльсона, балл	6 (ИКР: 4-7)	3 (ИКР: 1-4)	<0,001

Продолжение таблицы 4.24

Шкала CHA2DS2-VASc, балл	4 (ИКР: 3-5)	4 (ИКР: 3-5)	0,360
- CHA2DS2-VASc ≥ 5	41,9% (31/74)	36,7% (22/60)	0,331
Шкала HAS-BLED, балл	3 (ИКР: 2-3)	3 (ИКР: 2-3)	0,471
- HAS-BLED ≥ 3	56,8% (42/74)	60% (36/60)	0,420

Пациенты обеих исследуемых групп имели высокий риск развития ишемических событий, так средний балл по шкале CHA2DS2-VASc составил 4 балла (ИКР: 3-5); CHA2DS2-VASc ≥ 5 , характеризующий крайне высокий риск тромбоэмболических осложнений, наблюдался у 41,9% в группе окклюдера УЛП и у 36,7% в группе без профилактики ТЭО. Обе группы имели высокий риск геморрагических событий, оцениваемый по шкале HAS-BLED, в среднем, в 3 балла (ИКР: 2-3). При этом доля пациентов с высоким риском геморрагических осложнений (HAS-BLED ≥ 3 баллов) в группах окклюдера и без профилактики ТЭО составила 56,8% и 60%, соответственно.

Сравнительный анализ исходных клинико-anamнестических характеристик групп позволил выявить следующие статистически значимые различия между группами: в группе окклюдера УЛП наблюдалось большее число пациентов мужского пола ($p = 0,049$), выше была частота кровотечений в анамнезе ($p < 0,001$), а также индекс коморбидности Чарльсона ($p < 0,001$).

При анализе клинических исходов было выявлено, что кумулятивная частота достижения ПКТ была значимо меньше в группе окклюдера УЛП при сопоставлении с группой без профилактики ТЭО (5,9 против 18,2 на 100 пациенто-лет; $p = 0,002$ по критерию log-rank) (Таблица 4.25, Рисунок 4.10). В отношении вторичной ККТ эффективности также было выявлено статистически значимое преимущество эндоваскулярной изоляции УЛП перед отсутствием профилактики ТЭО: 9 против 25 на 100 пациенто-лет; $p < 0,001$ по критерию log-rank. При этом кумулятивная частота достижения вторичной ККТ безопасности значимо не отличалась между группами.

При анализе других вторичных конечных точек получена статистически значимо меньшая частота общей и сердечно-сосудистой смертности и ТЭО в группе имплантации окклюдера УЛП при сопоставлении с группой без

профилактики ТЭО. В отношении геморрагических осложнений статистически значимых отличий не получено.

Учитывая исходные отличия в клинико-anamnestических характеристиках исследуемых групп, для точек, включавших сердечно-сосудистую или общую смертность, а также частоту развития кровотечений, был выполнен дополнительный анализ со стандартизацией по отличающимся параметрам методом регрессии Кокса. Во всех случаях применение регрессии Кокса подтвердило статистически значимые отличия, выявленные при анализе с применением критерия log-rank.

Таблица 4.25 – Частота и скорректированный относительный риск достижения конечных точек за время наблюдения в зависимости от метода профилактики ТЭО у пациентов с противопоказаниями к постоянному приему АК [19]

Конечная точка	Окклюдер (1): n на 100 пациенто- лет	Без профилактики (2): n на 100 пациенто-лет	p (критерий log-rank)	ОР (95% ДИ); p (модель Кокса)
Первичная конечная точка				
Кумулятивная частота прогноз-определяющих негативных исходов	10 (13,5%) 5,9	25 (41,7%) 18,2	0,002	3,056 (1,467; 6,363); 0,003
Вторичные конечные точки				
ККТ эффективности	9 (12,2%) 5,2	25 (41,7%) 17,4	<0,001	4,081 (1,758; 9,474); 0,001
ККТ безопасности	8 (10,8%) 5	5 (8,3%) 3,4	0,553	0,703 (0,230; 2,150); 0,536
Смертность от всех причин	8 (10,8%) 4,5	20 (33,3%) 13,2	0,008	1,421 (1,081; 1,867); 0,012
Сердечно-сосудистая смертность	6 (8,1%) 3,4	17 (28,3%) 11,2	0,009	3,239 (1,276; 8,221); 0,013
ИИ/ТИА/СЭ	3 (4,1%) 1,7	18 (30%) 11,9	<0,001	
Крупные кровотечения	4 (5,4%) 2,4	2 (3,3%) 1,3	0,504	0,546 (0,103; 3,088); 0,509
Геморрагический инсульт	0	3 (5%) 2,0	0,064	
Фатальные кровотечения	2 (2,7%) 1,1	2 (3,3%) 1,3	0,587	1,633 (0,273; 9,782); 0,591

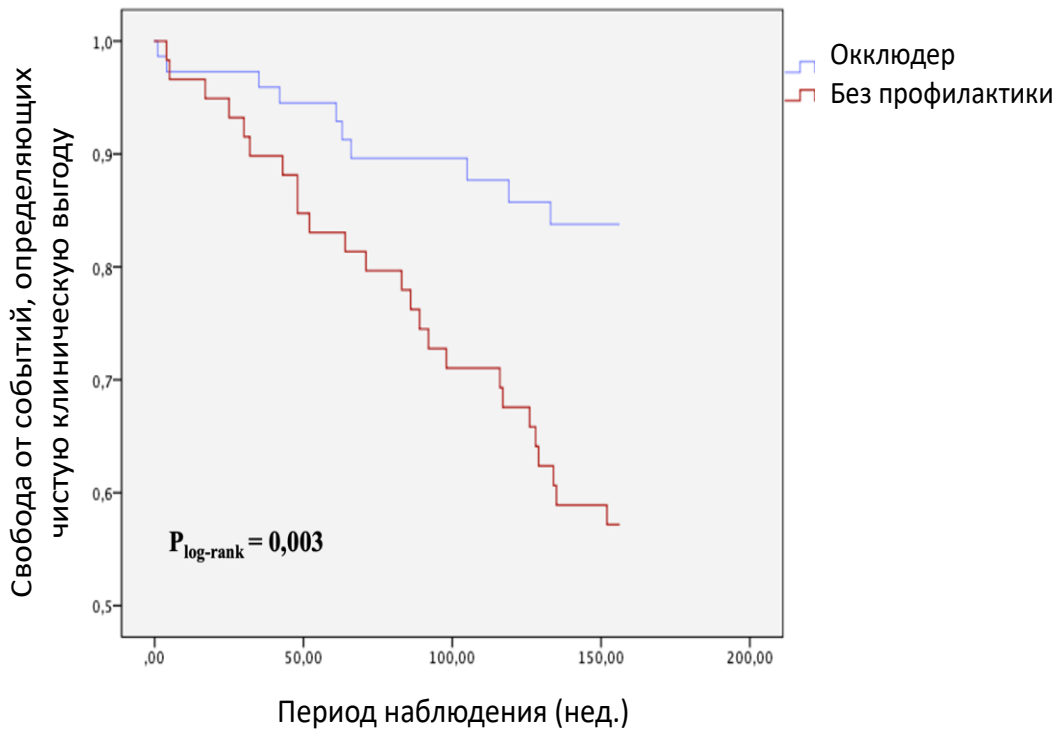


Рисунок 4.10 – Кривые Каплана-Мейера: частота прогноз-определяющих негативных исходов в группах имплантации окклюдера УЛП и отсутствия профилактики ТЭО [19]

С целью выявления клиничко-анамнестических факторов, ассоциированных с повышением частоты прогноз-определяющих негативных исходов, был проведен дополнительный анализ. С помощью однофакторного анализа методом регрессии Кокса были выявлены факторы, для которых значимость ассоциации с исходом составила $p \leq 0,2$ (ОНМК в анамнезе, ХОБЛ, кровотечения в анамнезе, балл по шкале CHADS2-VASc ≥ 5 , индекс коморбидности Чарльсона ≥ 4). Данные факторы были протестированы в моделях пропорциональных рисков методом исключения Вальда. Была получена многофакторная модель (Рисунок 4.11), включившая в себя отобранные клиничко-анамнестические факторы (высокий риск тромбоэмболических событий по шкале CHA2DS2VASc, оцениваемый в 5 баллов и более, анамнестически известный факт наличия ОНМК, высокий индекс коморбидности Чарльсона ≥ 4) и факт имплантации окклюдера. Данная модель была статистически значимой ($p < 0,001$), а отсутствие профилактики ТЭО при сопоставлении с имплантацией окклюдера УЛП, согласно данной модели, являлось

статистически значимым и независимым предиктором прогноз-определяющих негативных исходов.

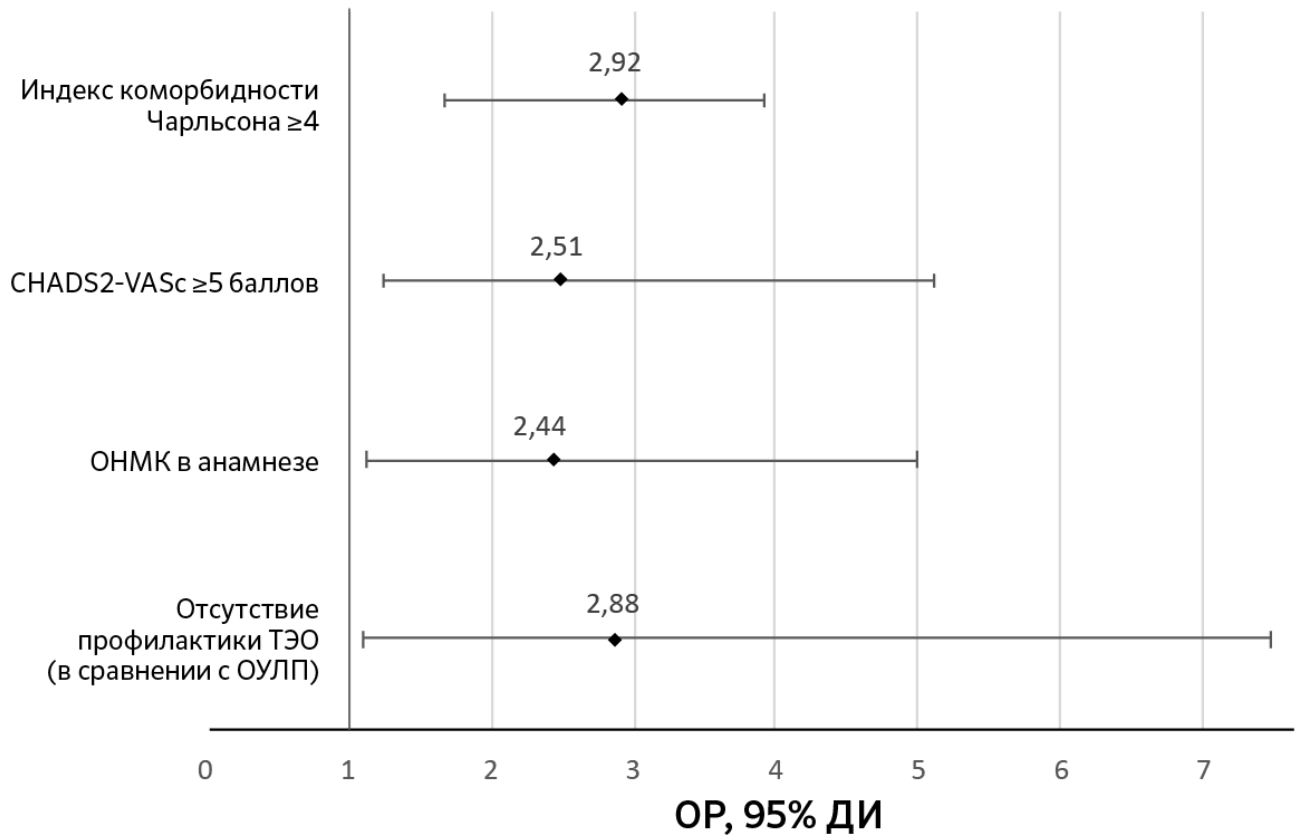


Рисунок 4.11 – Независимые предикторы прогноз-определяющих негативных исходов (кардиоэмболические события, смертность от всех причин, большие и клинически значимые кровотечения по критериям регистра GARFIELD) за 3 года наблюдения [19]

4.7 Сопоставление методов профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов без противопоказаний к приему антикоагулянтов

Среди пациентов без абсолютных противопоказаний к постоянному приему АК сопоставление методов профилактики ТЭО происходило между тремя группами: группа окклюдера УЛП (группа I; n = 46), группа ПОАК (группа II; n = 99; ривароксабан – 51%, апиксабан – 19%, дабигатран – 30%) группа варфарина (группа III; n = 100). Суммарно в данную часть исследования было включено 245

пациентов. Исходные клинико-anamnestические характеристики пациентов в группах представлены в Таблице 4.27.

Таблица 4.27 – Клинико-anamnestические данные включенных в исследование пациентов без противопоказаний к постоянному приему АК по группам [15]

Показатель	Группа I (окклюдер) n = 46	Группа II (ПОАК) n = 99	Группа III (варфарин) n = 100	p*
Мужской пол	41,3% (19/46)	53,5% (53/99)	53,0% (53/100)	0,353
Возраст, лет	65,5 (ИКР: 57,5-68,0)	67,0 (ИКР: 62,0-75,0)	66,0 (ИКР: 61,25-72,75)	0,015
- старше 75 лет	2,2% (1/46)	27,3% (27/99)	18,0% (18/100)	p₁₋₂=0,012 0,001 p₁₋₂=0,001 p₁₋₃=0,012
ИМТ, кг/м ²	30,3 (ИКР: 26,0-34,3)	29,7 (ИКР: 27,1-33,8)	29,2 (ИКР: 27,0-32,0)	0,373
Пароксизмальная ФП	32,6% (15/46)	71,7% (71/99)	77,0% (77/100)	<0,001 p₁₋₂<0,001 p₁₋₃<0,001
Курение	23,9% (11/46)	11,1% (11/99)	21,0% (21/100)	0,084
АГ	69,6% (32/46)	57,6% (57/99)	67,0% (67/100)	0,252
СД	28,3% (13/46)	23,2% (23/99)	32,0% (32/100)	0,384
ОНМК в анамнезе	30,4% (14/46)	10,1% (10/99)	22,0% (22/100)	0,008
- по геморрагическому типу	0% (0/14)	11,1% (1/9)	19,0% (4/21)	p₁₋₂=0,007 p₂₋₃=0,033 0,135
ТИА в анамнезе	6,5% (3/46)	6,1% (6/99)	13,0% (13/100)	0,187
Артериальная тромбоэмболия в анамнезе	6,5% (3/46)	1,0% (1/99)	4,0% (4/100)	0,191
ИБС	21,7% (10/46)	24,2% (24/99)	31,0% (31/100)	0,400
ИМ в анамнезе	23,9% (11/46)	12,1% (12/99)	20,0% (20/100)	0,156
Эрозии/язвы ЖКТ в анамнезе)	19,6% (9/46)	22,2% (22/99)	16,0% (16/100)	0,536
Заболевания печени	2,2% (1/46)	7,1% (7/99)	7,0% (7/100)	0,464
БА/ХОБЛ	4,3% (2/46)	4,0% (4/99)	6,0% (6/100)	0,800
Активное новообразование	0% (0/46)	6,1% (6/99)	2,0% (2/100)	0,105
Онкологическое заболевание в анамнезе	0% (0/46)	9,1% (9/99)	8,0% (8/100)	0,116
Заболевания ЩЖ не компенсированные	26,1% (12/46)	21,2% (21/99)	23,0% (23/100)	0,808
Периферический атеросклероз	13,0% (6/46)	19,2% (19/99)	23,0% (23/100)	0,368
ХСН	47,8% (22/46)	29,3% (29/99)	38,0% (38/100)	0,088
ХБП (С3а и выше)	34,8% (16/46)	19,2% (19/99)	20,0% (20/100)	0,083

Продолжение таблицы 4.27

Кровотечения в анамнезе	15,2% (7/46)	1,0% (1/99)	4,0% (4/100)	0,001 p₁₋₂=0,001 p₁₋₃=0,026
Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	4 (ИКР: 3-4)	3 (ИКР: 2-4)	4 (ИКР: 3-5)	0,073
- CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥5	21,7% (10/46)	24,2% (24/99)	32,0% (32/100)	0,317
Сумма баллов по шкале HAS-BLED	3 (ИКР: 2-3)	2 (ИКР: 1-3)	1 (ИКР: 1-2)	<0,001 p₁₋₂=0,023 p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001
- HAS-BLED ≥3	54,3% (25/46)	34,3% (34/99)	15,0% (15/100)	<0,001 p₁₋₂=0,022 p₁₋₃<0,001 p₂₋₃=0,002
Индекс коморбидности Чарльсона, балл	5 (ИКР: 3,75-7,0)	6 (ИКР: 5-8)	6 (ИКР: 4,25-7)	0,014 p₁₋₂=0,011
Побочные эффекты ПОАК в анамнезе	26,7% (8/46)	0% (0/99)	0% (0/100)	<0,001
Побочные эффекты варфарина в анамнезе	33,3% (6/18)	14,3% (2/14)	29% (0/100)	<0,001

Все пациенты не имели противопоказаний к длительному приему оральных антикоагулянтов, а также не имели между собой статистически значимых различий по полу, индексу массы тела, сопутствующим заболеваниям, сумме баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc (Таблица 4.26). В группе окклюдера УЛП было меньше пациентов старше 75 лет, пациентов с пароксизмальной формой ФП. Также в группе окклюдера УЛП пациенты чаще переносили инсульт, причем по частоте геморрагического инсульта в анамнезе группы статистически значимо не отличались. Частота кровотечений в анамнезе была выше в группе окклюдера УЛП. Также данная группа характеризовалась большим количеством пациентов, имеющих 3 и более баллов по шкале HAS-BLED, большей частотой побочных эффектов ПОАК и варфарина в анамнезе, с чем частично и был связан отказ пациентов от приема антикоагулянтов.

Кумулятивная частота прогноз-определяющих негативных исходов была значимо меньше в группе окклюдера при сопоставлении с группой варфарина (4,9

против 12,4 на 100 пациенто-лет; $p = 0,048$ по критерию log-rank) (Таблица 4.28, Рисунок 4.11). Аналогичная тенденция отмечалась также в группе окклюдера при сопоставлении с группой ПОАК, однако различия не достигали статистической значимости (4,9 против 7,8 на 100 пациенто-лет; $p = 0,061$ по критерию log-rank). Учитывая, что исходные группы пациентов значимо отличались по некоторым из исходных клинико-anamnestических факторов, при многофакторном анализе в модели пропорционального риска Кокса был рассчитан стандартизированный ОР с учетом отличий по возрасту, пароксизмальной ФП в анамнезе, острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, кровотечения в анамнезе, сумме баллов по шкале HAS-BLED, индексу коморбидности Чарльсона. При этом получено статистически значимое преимущество окклюдера при сопоставлении с терапией как варфарином (ОР 3,10 [95% ДИ 1,01-9,54]; $p = 0,049$), так и ПОАК (ОР 3,44 [95% ДИ 1,15-10,29]; $p = 0,027$) в отношении первичной конечной точки.

Таблица 4.28 – Частота и скорректированный относительный риск достижения конечных точек за время наблюдения в зависимости от метода профилактики ТЭО у пациентов без противопоказаний к постоянному приему АК [15]

Конечная точка	Окклюдер (1): n на 100 пациенто-лет	ПОАК (2): n на 100 пациенто-лет	Варфарин (3): n на 100 пациенто-лет	p (критерий log-rank)	ОР (95% ДИ); p (модель Кокса)
Первичная конечная точка					
Кумулятивная частота прогноз-определяющих негативных исходов	4,9; 4 (8,7%)	7,8; 19 (19,2%)	12,4; 28 (28%)	2-1: 0,061 3-1: 0,048 2-3: 0,920	2-1: 3,44 (1,15-10,29); 0,027 3-1: 3,10 (1,01-9,54); 0,049
Вторичные конечные точки					
ККТ эффективности	2,4; 2 (4,3%)	3,8; 10 (10,1%)	4,1; 11 (11%)	2-1: 0,059 3-1: 0,051 2-3: 0,842	2-1: 5,24 (1,13-25,79); 0,024 3-1: 5,69 (1,25-24,34); 0,035

Продолжение таблицы 4.28

ККТ безопасности	14,9; 10 (21,7%)	7,8; 19 (19,2%)	12,3; 28 (28 %)	2-1: 0,149 3-1: 0,966 2-3 0,118	2-1: 0,80 (0,35-1,87); 0,611 3-1: 1,12 (0,48 – 2,64); 0,796
Смертность от всех причин	2,4; 2 (4,3%)	7,6; 20 (20,2%)	7,2; 19 (19 %)	2-1: 0,080 3-1: 0,069 2-3: 0,840	2-1: 5,58 (1,22-25,49); 0,027 3-1: 5,24 (1,12-24,55); 0,036
Сердечно- сосудистая смертность	2,4; 2 (4,3%)	3,4; 9 (9,1%)	3,7; 10 (10 %)	2-1: 0,423 3-1: 0,555 2-3: 0,844	2-1: 2,88 (0,55-15,18); 0,212 3-1: 2,71 (0,50-14,76); 0,249
Кардиоэмболические события (ИИ/ТИА/СЭ)	2,4; 2 (4,3%)	0,8; 2 (2,0%)	0,4; 1(1%)	2-1: 0,189 3-1: 0,296 2-3: 0,558	2-1: 0,76 (0,07-7,66); 0,812 3-1: 0,25 (0,01-4,65); 0,355
Крупные кровотечения	3,6; 3 (6,5%)	4,7; 12 (12,1%)	6,7; 17 (17 %)	2-1: 0,156 3-1: 0,407 2-3: 0,354	2-1: 2,64 (0,54-12,85); 0,229 3-1: 3,24 (0,66-15,91); 0,148
Геморрагический инсульт	1,2; 1 (2,2%)	1,9; 5 (5,1%)	3,8; 10 (10 %)	2-1: 0,250 3-1: 0,608 2-3: 0,197	2-1: 3,73 (0,40-34,41); 0,246 3-1: 6,00 (0,67-54,0); 0,110
Фатальные кровотечения	2,5; 2 (4,3%)	1,9; 5 (5,1%)	4,1; 11 (11 %)	2-1: 0,966 3-1: 0,445 2-3: 0,144	2-1: 1,49 (0,31-7,31); 0,620 3-1: 3,48 (0,79-15,44); 0,101

Отношение рисков с учетом различий по клинико-anamнестическим характеристикам – возрасту, пароксизмальной ФП в анамнезе, НМК в анамнезе, кровотечения в анамнезе, сумме баллов по шкале HAS-BLED, индексу коморбидности Чарльсона

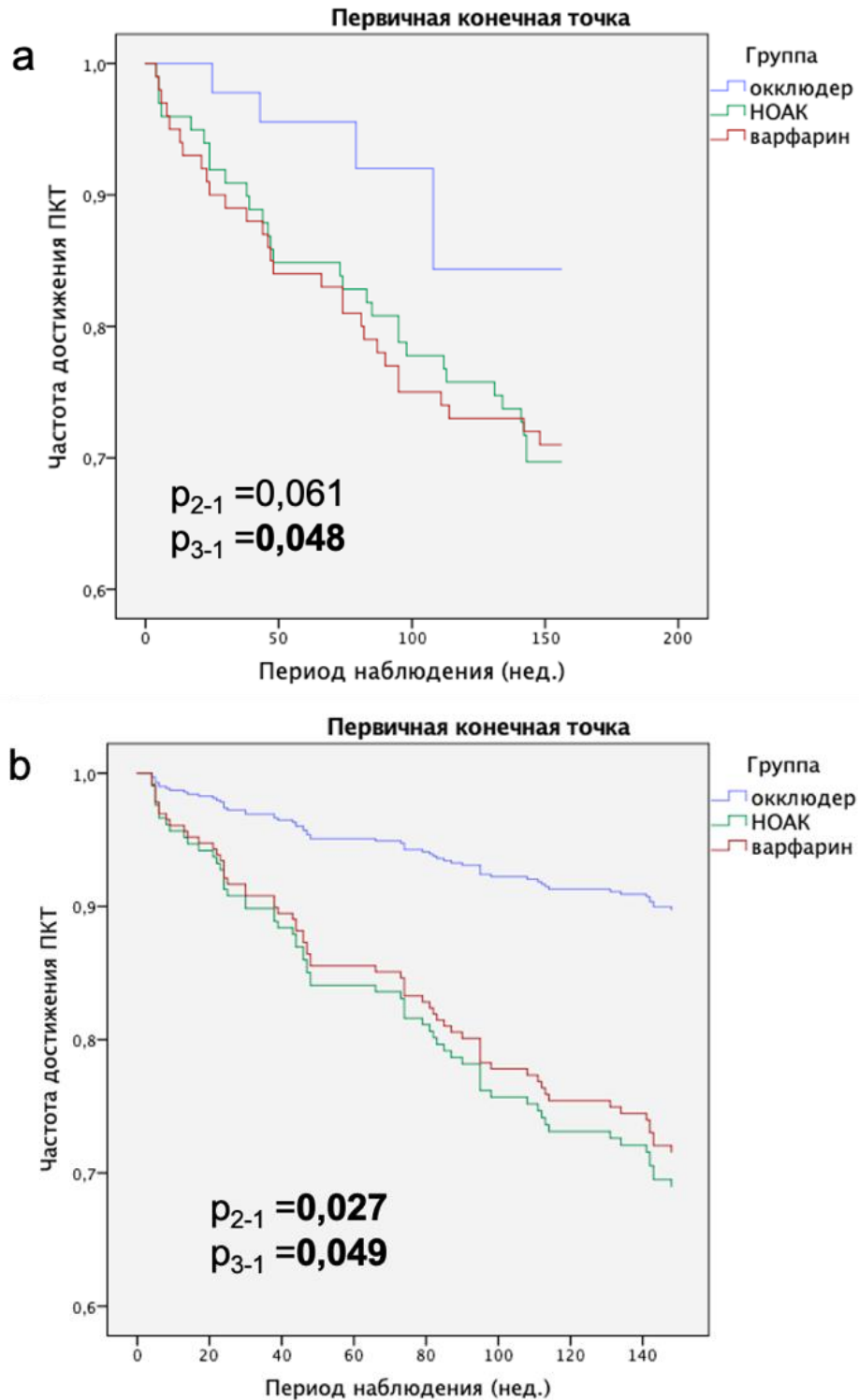


Рисунок 4.11 – Частота прогноз-определяющих негативных исходов в группах окклюдера УЛП, ПОАК, варфарина. а – кривые Каплана-Мейера без учёта клинико-anamнестических факторов, б – скорректированные кривые Каплана-Мейера. p_{2-1} – при сравнении ПОАК с окклюдером, p_{3-1} – при сравнении варфарина с окклюдером [15, 109]

В отношении кумулятивной частоты достижения вторичных ККТ эффективности и безопасности не было получено статистически значимых отличий

между группами при применении критерия log-rank. Тем не менее, в группе окклюдера при сопоставлении с группами варфарина и ПОАК отмечалась тенденция к более низкой частоте достижения ККТ эффективности, а также таких вторичных конечных точек, как смертность от всех причин, сердечно-сосудистая смертность, большие кровотечения, геморрагический инсульт. При стандартизации методом регрессии Кокса было получено статистически значимое преимущество имплантации окклюдера УЛП перед ПОАК и варфарином в отношении ККТ эффективности (ОР 5,24 [95% ДИ 1,13-25,79]; $p = 0,024$ для группы ПОАК и 5,69 [95% ДИ 1,25-24,34]; $p = 0,035$ для группы варфарина при сопоставлении с группой окклюдера), а также смертности от всех причин (5,58 [95% ДИ 1,22-25,49]; $p = 0,027$ и 5,24 [95% ДИ 1,12-24,55]; $p = 0,036$ соответственно). В отношении ККТ безопасности статистически значимых отличий между группами получено не было, при этом в группе ПОАК при сопоставлении с группой варфарина отмечалась тенденция к меньшей кумулятивной частоте больших и клинически значимых кровотечений.

С целью выявления клиничко-anamнестических предикторов, ассоциированных с повышением частоты прогноз-определяющих негативных исходов среди пациентов без противопоказаний к постоянному приему АК, был проведен дополнительный многофакторный анализ методом регрессии Кокса. Была получена многофакторная модель (Рисунок 4.12), включившая в себя отобранные клиничко-anamнестические факторы (ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, активное злокачественное новообразование) и метод профилактики кардиоэмболических осложнений.

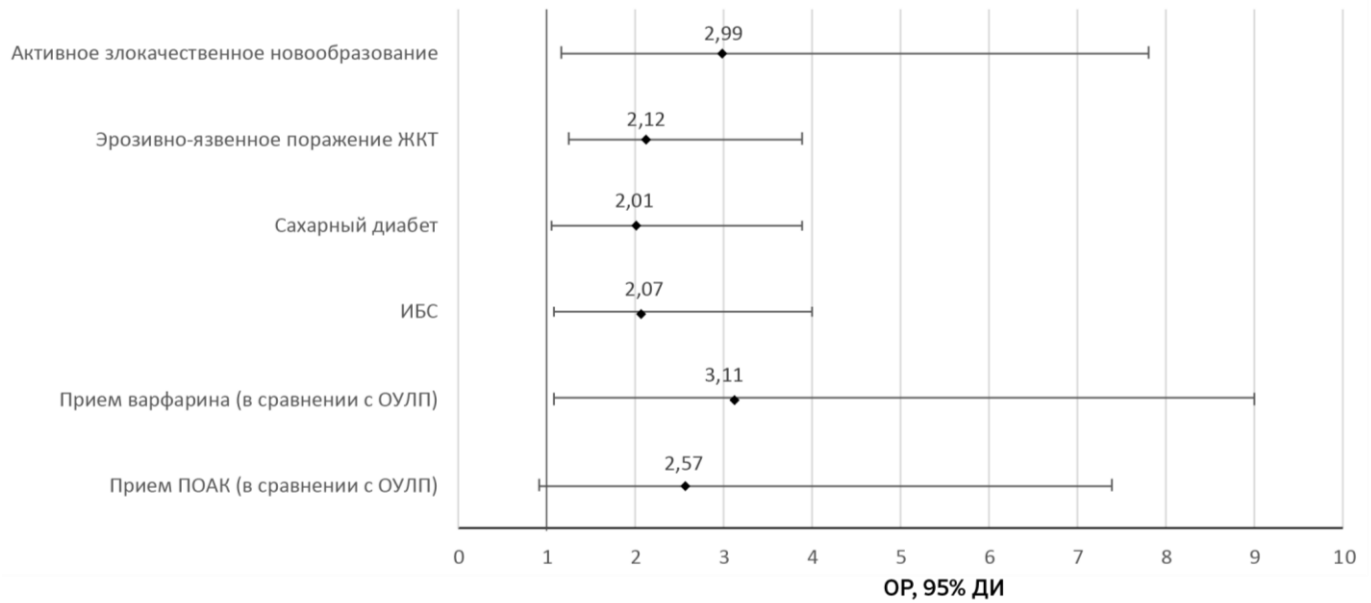


Рисунок 4.12 – Независимые предикторы прогноз-определяющих негативных исходов (тромбоэмболические события, смертность от всех причин, большие кровотечения) у пациентов без противопоказаний к постоянному приему АК за 3 года наблюдения [15]

Данная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Применение варфарина при сопоставлении с окклюдером УЛП, согласно данной модели, являлось статистически значимым и независимым предиктором прогноз-определяющих негативных исходов.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

5.1 Общая характеристика пациентов в группе окклюдера

Согласно современным как отечественным, так и зарубежным клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов, пациенты с фибрилляцией предсердий и высоким риском тромбоэмболических осложнений (балл по шкале CHA₂DS-VASc ≥ 3 для женщин, ≥ 2 для мужчин) должны получать длительную антикоагулянтную терапию с классом рекомендации I. Механическая эндоваскулярная изоляция ушка левого предсердия, согласно показаниям Экспертного консенсуса 2019 года, может быть рассмотрена у таких пациентов в сочетании с наличием противопоказаний к длительной системной антикоагуляции или отказом от такой терапии [66].

В крупных рандомизированных исследованиях PROTECT AF [129] и PREVAIL [75], а также регистрах CAP и CAP2 [77] изучались пациенты в группе окклюдера без противопоказаний к системной антикоагуляции. Данный подход к подбору пациентов на вмешательство не соответствует текущей клинической практике, когда механическая изоляция ушка левого предсердия применяется при высоком риске кровотечений или других противопоказаниях к антикоагулянтам. Более позднее исследование PRAGUE-17, сравнивающее имплантацию окклюдера с терапией прямыми оральными антикоагулянтами, включало пациентов с анамнезом крупных кровотечений, тромбоэмболических событий на фоне приема антикоагулянта и/или сочетании высокого риска тромботических событий с высоким риском кровотечений по шкале HAS-BLED > 2 [118]. Таким образом проводилось сравнение двух методик у пациентов с высоким риском неэффективности или небезопасности ОАК.

В регистрах реальной клинической практики по имплантации Watchman ASAP (n = 150), EWOLUTION (n = 1020) и по имплантации Amplatzer (n = 1088) преобладали пациенты с противопоказаниями к ОАК, преимущественно в связи с высоким геморрагическим риском [95, 128, 149].

В нашем исследовании в группу имплантации окклюдера вошли 120 пациентов старше 40 лет с зарегистрированным эпизодом фибрилляции предсердий длительностью не менее 30 секунд, высоким риском тромботических осложнений по шкале CHA2DS2-VASc. В первой когорте (n = 74) окклюдер имплантировался пациентам с противопоказаниями к длительному приему антикоагулянта, во второй (n = 46) – пациентам, отказавшимся от консервативной профилактики. Таким образом доля пациентов с противопоказаниями к системной антикоагуляции в группе окклюдера составила 62%.

В нашем наблюдательном нерандомизированном исследовании реальной клинической практики проводилась индивидуальная оценка противопоказаний к длительному назначению антикоагулянтной терапии при включении в группу окклюдера. При этом ограничений по геморрагическому риску по шкале HAS-BLED не вводилось с целью формирования дифференциального протокола профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с различным риском кровотечений.

Среди 120 пациентов, которым имплантировался окклюдер ушка левого предсердия, 62% пациентов имели противопоказания к антикоагулянтам по решению врачебного консилиума. Возможные противопоказания основывались на соотношении риск/польза у пациентов с относительными противопоказаниями к длительному приему ОАК. Данный подход к подбору пациентов имеет ограничение, так как не исключает субъективную оценку со стороны лечащих врачей. Однако, с другой стороны, подобный наблюдательный характер исследования позволяет проанализировать данные реальной клинической практики и сравнительную пользу механической изоляции УЛП в группе наиболее сложных пациентов.

В группе окклюдера средний возраст в исследовании составил 66,5 (ИКР: 59,3-72,0), что несколько ниже, чем в рандомизированных исследованиях: PREVAIL – 74.0±7.4, PRAGUE-17 – 73.4±6.7 и PROTECT AF – 71.7±8,8 и в регистре EWOLUTION – 73,4±8,9 и регистре LAAO NCDR – 76,1±8,1 [64, 75, 118, 129, 149]. Медиана по шкале CHA2DS2-VASc в исследовании составила 4 балла

(ИКР: 3-5), у 33,3% пациентов риск по CHA₂DS₂-VASc составил 5 и более. Таким образом, в нашем исследовании тромбоэмболический риск у пациентов был сопоставим с перечисленными исследованиями и регистрами.

Медиана балла по шкале HAS-BLED в исследовании составила 3 (ИКР: 2-3), а у 62,5% пациентов наблюдалось 3 и более баллов и/или большие кровотечения в анамнезе. В крупном регистре национальной практики LAAO NCDR, где собраны данные более 38000 пациентов, отмечался схожий профиль геморрагического риска со средним баллом по HAS-BLED 3.0 ± 1.1 [64]. В основных рандомизированных исследованиях также наблюдались сопоставимые исходные характеристики по риску кровотечений по шкале HAS-BLED [75, 118, 129].

Среди ограничений к системной антикоагуляции в первой когорте пациентов, наиболее частыми являлись рецидивирующие клинически значимые кровотечения (37,6%), геморрагический инсульт (19,9%) и рецидивирующие кровотечения из желудочно-кишечного тракта (16,3%). В крупном регистре клинической практики LAAO NCDR наиболее часто в качестве ограничения также выступали желудочно-кишечные (41,8%) и внутричерепные кровотечения (11,9%) [64].

В исследовании также учитывался фон сопутствующих заболеваний пациентов по индексу коморбидности Чарльсона. Пациенты имели выраженный коморбидный фон с индексом 5,5 (4-7). В существующих исследованиях представлены отдельные данные о коморбидности, без шкальной оценки.

5.2 Предоперационная подготовка и ранние исходы оперативного вмешательства

Предоперационная подготовка предполагает прежде всего визуализацию с целью исключения тромбоза, оценки анатомии и размеров ушка левого предсердия с целью выбора типа и размера устройства, а также оценку анестезиологического риска с целью выбора анестезиологического пособия. Тщательная оценка этих аспектов, наряду с опытом оператора, позволяют добиться технического успеха

вмешательства и снижения риска перипроцедурных и ранних постпроцедурных осложнений.

В Мюнхенском согласительном документе 2016 года дано определение успешности процедуры окклюзии УЛП. Технический успех – это сочетание изоляции УЛП, отсутствия осложнений, связанных с устройством, отсутствия ПОК более 5 мм по результатам цветового доплеровского исследования. Процедурный успех – это сочетание технического успеха с отсутствием осложнений, связанных с процедурой (за исключением неосложненной эмболизации устройства) [151].

Технический успех процедуры имплантации Watchman в современных регистрах, включивших большое количество пациентов, достигает значений более 98% (98,3% – NCDR LAAO, 98,5% – EWOLUTION), что выше, чем в исследовании PROTTECT-AF (90,9%) [64, 118, 149]. Это различие, прежде всего, связано с накоплением опыта специалистов. Уже в более поздних РКИ PREVAIL и PRAGUE-17 технически успешная имплантация наблюдалась у 95,1% и 96,8% пациентов, соответственно [75, 129]. Технический успех в регистре, где изучались пациенты с Amplatzer Amulet, составил 99%, что соответствует результатам других публикаций, в том числе с использованием ранней генерации устройства Amplatzer – Cardiac Plug [95, 150].

В нашем исследовании частота достижения успеха имплантации была высокой и составила 99,2% ($n = 119/120$). Только одному пациенту устройство Watchman было удалено после имплантации ввиду неполноценной изоляции дополнительной доли ушка левого предсердия. Учитывая ранний послеоперационный период, где у двух пациентов наблюдались малая эмболизация и тромбоз устройства, технический успех составил 97,5% ($n = 117/120$). В послеоперационном периоде случаев ПОК >5 мм в исследуемой группе не наблюдалось, в то время как частота ПОК 3-5 мм составила 5,8% (7/120). Эти данные сопоставимы с поздними исследованиями и регистрам.

В нашей выборке малая эмболизация устройства наблюдалась у пациента 53 лет, которому осуществлялась попытка имплантации окклюдера типа Amplatzer Amulet. Устройство было первично установлено с достижением критериев

успешной имплантации. Однако через 40 минут после завершения вмешательства у пациента при мониторинговании отмечались частые желудочковые экстрасистолы и эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии. При прикроватной ЭхоКГ была выявлена дислокация устройства в полость ЛЖ. Пациент был повторно направлен в рентгеноперационную; по данным флюороскопии эмболизация устройства подтвердилась (Рисунок 5.1).



Рисунок 5.1 – Эмболизация устройства Amplatzer в полость ЛЖ

Для эндоваскулярного извлечения устройства использовался проводник 13 Fg, которым оперирующий хирург захватил в петлю эмболизированный окклюдер (Рисунок 5.2) и извлек (Рисунок 5.3). Вместо эмболизированного окклюдера типа

Amplatzer было установлено устройство Watchman. Суммарная длительность повторного вмешательства при этом составила около 3 ч.



Рисунок 5.2 – Захват петлей эмболизированного окклюдера УЛП



Рисунок 5.3 – Извлеченный петлей окклюдер УЛП

Наиболее частыми осложнениями имплантации окклюдера УЛП в самом крупном независимом регистре NCDR LAAO в течение госпитализации являлись кровотечение в полость перикарда, требующее вмешательств (1,39%), крупные кровотечения (1,25%), остановка кровообращения (0,24%), инсульт/транзиторная ишемическая атака (0,17%), крупные осложнения со стороны мест доступа (0,15%) и смерть (0,19%) [64].

В понятие крупных осложнений со стороны сосудистого доступа входили окклюзия сосуда в месте доступа, периферическая эмболия, диссекция и/или артериовенозная фистула (0,15%; $n = 57 / 38158$).

В нашем исследовании относительно чаще наблюдались осложнения мест сосудистого доступа – 5,8% ($n = 7/120$). Однако следует отметить, что в данной работе осложнениями сосудистого доступа считались артериовенозное соустье, тромбоз, пульсирующая, неппульсирующая гематома. Эти осложнения не всегда соответствовали крупным кровотечениям, и этим можно объяснить полученную относительно крупных регистров разницу.

В регистре NCDR LAAO одним из наиболее частых осложнений в общей группе пациентов являлся выпот в полость перикарда, требующий вмешательства – 1,39% ($n = 528/38158$), из них с развитием тампонады – 0,86%, без тампонады – 0,29%, требующий открытого вмешательства – 0,24%. В тексте исследования нет

данных о том, какой этап операции чаще всего приводил к перфорации, однако наибольшая частота выпота в полость перикарда (8%), в том числе с развитием тампонады полости перикарда (4,31%) наблюдалась в группе пациентов, у которых операция была прервана. Согласно определению прерванной операции в этом исследовании (операция завершена после осуществления центрального венозного доступа, но до того, как окклюдер полностью развернут) чаще всего перфорация миокарда, видимо, была осложнением пункции МПП или проведения системы доставки, а не повреждения стенки УЛП вследствие имплантации устройства [64].

В регистре Amplatzer острый выпот в полость перикарда наблюдался у 6 пациентов (0,55%), тампонада у 9 пациентов (0,83%), что соответствует данным из регистра NCDR по Watchman [64]. В ранних исследованиях, например в PROTECT AF частота значимого выпота (увеличивающего время госпитализации или провоцирующего гемодинамику) достигала 4,8% ($n = 22/463$) [118]. При анализе данных исследования было показано, что в большинстве случаев выпота в перикард непосредственная причина не идентифицирована и может быть связана с этапами раскрытия окклюдера, манипуляциями доставочной системой или проводника в полости УЛП, пункцией МПП. Такая динамика частоты осложнений в исследованиях и регистрах свидетельствует о том, что с накоплением опыта специалистов процедура становится безопаснее.

По нашим данным частота острого выпота в полость перикарда составила 0,8% ($n = 1/120$). Это осложнение наблюдалось при имплантации окклюдера Amplatzer Amulet на этапе раскрытия тела окклюдера. Была проведена экстренная пункция перикарда с установкой перикардального дренажа. После стабилизации состояния процедура была продолжена, установлен тот же окклюдер с положительным результатом.

Перипроцедурный инсульт, связанный с имплантацией окклюдера УЛП, является редким осложнением, и даже в таких ранних исследованиях, как PROTECT AF и PREVAIL его частота была низкой и составила 1,1% и 0,7%, соответственно. Все случаи ишемического инсульта были связаны с аэроэмболией. Частота эмболизации устройства также была невелика и составила 0,4% и 0,7%,

соответственно [118, 129]. В регистре АСР частота перипроцедурного инсульта составила 0,86%, эмболизации устройства – 0,96%. В нашем исследовании случаев перипроцедурного инсульта, транзиторной ишемической атаки и системной эмболии не наблюдалось.

5.3 Методы визуализации ушка левого предсердия с точки зрения успеха имплантации окклюдера

Задачами предоперационной визуализации являются исключение тромбоза полости УЛП, определение его анатомии (ориентация, длина, форма и размер устья, количество долей, особенности строения гребенчатых мышц, в том числе наличие поверхностно расположенных дополнительных долек), исключение клапанных и структурных аномалий, наличие аневризмы межпредсердной перегородки, ее истончения, перикардального выпота.

В современной практике ЧПЭхоКГ является наиболее доступным методом предоперационной визуализации, а МСКТ традиционно выступает методом второй линии и применяется в случае противопоказаний или неопределенных результатах ультразвукового исследования.

В исследовании с участием 213 пациентов специфичность ЧПЭхоКГ в выявлении тромбоза ушка левого предсердия составила 100%, чувствительность – 93,3%, отрицательная и положительная прогностические ценности 98,9% и 100%, соответственно [83]. В аналогичном исследовании среди 231 пациента чувствительность составила 100%, специфичность 99%, в то время как положительная прогностическая ценность лишь 86% [104].

По результатам других исследований, ЧПЭхоКГ в режиме 2D не позволяет исключить тромбоз УЛП у каждого десятого пациента. Кроме этого, стандартный протокол визуализации в двухмерном режиме не всегда позволяет оценить сложную анатомию и определить точные размеры УЛП, что затрудняет предоперационное планирование. Высокая точность изображений, полученных с помощью трехмерной мультипланарной КТ, и оператор-независимая

интерпретация результатов с применением стандартизированных протоколов повысило значимость данного исследования за последние годы.

Точность МСКТ в выявлении тромбоза УЛП была продемонстрирована в исследовании Romero et al. Протокол с отсроченным контрастированием показал высокую чувствительность и специфичность в отношении тромбоза УЛП – 100% и 99%, соответственно, также отмечался высокий уровень прогностической ценности - положительной 92% и отрицательной 100% [134].

В нашем исследовании КТ выполнялось чаще пациентам на ранних этапах программы имплантации окклюдера ушка левого предсердия в институте ($p < 0,001$). Это связано со стремлением операторов к более точной визуализации в условиях относительно небольшого опыта. Кроме того, КТ выполнялась достоверно чаще у пациентов с признаками СЭК IV степени по результатам ЧПЭхоКГ.

В исследовании Vudge et al. было проведено прямое сравнение трехмерной мультипланарной и планарной МСКТ сердца и 2D ЧПЭхоКГ в определении размеров УЛП [45]. Средний диаметр устья УЛП составил $28,5 \pm 4,5$, $26,3 \pm 4,1$ и $26,1 \pm 6,4$ мм, соответственно. По мнению авторов, эти методы не могут считаться взаимозаменяемыми в рамках предоперационной подготовки, однако, применение 3D-МСКТ может способствовать более точному подбору размера окклюдера.

В нашем исследовании по данным КТ максимальный размер устья ушка левого предсердия превышал размеры, полученные при ЧП-ЭхоКГ и флюороскопии. Однако размер эффекта был невелик – медиана разности полученных диаметров составила всего 2 (ИКР: 1-2) мм.

Интереснее оказались сравнительные данные о клинических и процедурных исходах в группах с и без предоперационной КТ. В группе КТ реже наблюдалось несовпадение планируемого и фактического размера устройства (14,9% (11/74) против 2,2% (1/46), $p=0,03$), а также была реже частота ПОК после установки окклюдера 3-5 мм (9,5% (7/74) против 0% (0/46), $p=0,043$). Кроме этого, в группе КТ длительность вмешательства была значимо ниже (70 мин (ИКР: 60-80) против 57,5 мин (ИКР: 42,3-69,3), $p < 0,001$).

При проведении многофакторного анализа по данным нашего исследования было обнаружено, что выполнение КТ в рамках предоперационной подготовки независимо уменьшало вероятность осложнений, связанных с устройством.

Таким образом, расширенная визуализация с использованием КТ у пациентов со сложной анатомией ушка левого предсердия может быть перспективной с целью повышения вероятности технического успеха вмешательства.

5.4. Методы анестезиологического пособия при имплантации окклюдера ушка левого предсердия

Наиболее частый метод анестезиологического пособия при имплантации окклюдеров УЛП в мире – ОА с искусственной вентиляцией легких и постоянным визуализационным контролем методом ЧПЭхоКГ. ОА позволяет устранять дискомфорт пациента, связанный с ЧПЭхоКГ, а также создает более удобные условия для работы хирургов [66]. Однако ОА несет определенные риски, связанные с интубацией трахеи, особенно у пациентов с прогнозируемыми/непрогнозируемыми трудными дыхательными путями, а также с применением миорелаксантов и анестетиков. Тем не менее постоянная эхокардиографическая визуализация теоретически может иметь преимущества с точки зрения минимизации осложнений имплантации и повышения вероятности технического успеха вмешательства.

Важно отметить, что в нашем центре всего 23 вмешательства было запланировано провести под внутривенной седацией, а действительно выполнено таких вмешательств, с учетом интраоперационного метода анестезиологического пособия, всего 20 (16,7% от всех имплантаций). Такое количество случаев не имеет достаточной статистической мощности, чтобы позволить достоверно разрешить вопрос о лучшем типе анестезиологического пособия при имплантации окклюдеров УЛП. Однако этот опыт позволяет судить о применимости альтернативного варианта анестезии в рамках локальной клинической практики.

В рамках данного исследования впервые была осуществлена попытка систематизации и анализа факторов, влиявших на выбор анестезиологического пособия при имплантации окклюдеров УЛП в реальной клинической практике. Самыми важными факторами, имеющими больший вес при принятии решения, оказались переносимость пациентом ЧПЭхоКГ (медиана самооценки переносимости в группе внутривенной седации была на 2 балла выше, чем в группе ОА, $p < 0,001$) и предполагаемая техническая сложность вмешательства (сложная анатомия 50,5% в группе ОА и 21,7% в группе внутривенной седации, $p = 0,014$). Также на выбор анестезиологического пособия в некоторой степени влияло желание пациента. Категорически отказались от ОА 5,8% (7/120) пациентов, а от того, чтобы переносить ЧПЭхоКГ в сознании – 38,3% (46/120) пациентов.

Кроме того, анестезиологом перед вмешательством оценивался риск трудных дыхательных путей по шкале SARI. У 24 пациентов в группе ОА были прогнозируемо трудные дыхательные пути (≥ 4 балла по SARI), и у 21,2% из них этот риск реализовался на практике, что потребовало применения альтернативных технологий для интубации трахеи: видеоларингоскопа, интубирующих ларингеальных масок, а также бронхоскопии. Впрочем, тщательное прогнозирование этих рисков позволило не допускать полностью неудачных попыток интубации, а также ситуации «без интубации – без вентиляции» со всеми вытекающими из этого осложнениями.

Опыт оператора оказался неучитываемым фактором выбора метода анестезиологического пособия. Первые проведенные процедуры по имплантации окклюдеров УЛП при участии прокторов проводились под ОА. Прогнозировать влияние этого факта на итоговый результат сопоставления двух методик достоверно невозможно.

В рамках исследуемой когорты пациенты в группах ОА и внутривенной седации были в целом сопоставимы по основным клиническим характеристикам, однако, влияние фактора предполагаемой по визуализационным данным технической сложности вмешательства на принятие решения о выборе анестезиологического пособия оказало воздействие на итоговые анатомические

особенности УЛП в группах. Этот аспект необходимо учитывать при анализе результатов, в связи с чем также проводился многофакторный анализ.

В опубликованных исследованиях анализа причин выбора того или иного типа анестезиологического пособия мы не обнаружили. Часто такое решение принимается исходя из принятой в лечебном учреждении практики, как в исследовании Kleineske и соавт. [88], где типы анестезиологического пособия сравнивались между двумя центрами. В исследовании Piyada и соавт. [124] анализировалось влияние типа анестезиологического пособия на исходы имплантации окклюдеров УЛП в рамках крупного международного регистра Amplatzer Amulet Occluder Observational Study (наблюдательное исследование по окклюдеру Amplatzer Amulet). На основании чего происходил выбор анестезиологического пособия в исследовании не указано, однако, тип анатомии «куриное крыло», наиболее простой с точки зрения техники вмешательства, встречался достоверно чаще в группе внутривенной седации (51% против 39%, $p < 0,001$).

У 3 пациентов (3/23, 13,0%) в нашем исследовании интраоперационно возникла потребность в конверсии внутривенной седации в ОА в связи с непредвиденными техническими сложностями при имплантации устройства и необходимостью более длительного и более частого ЭхоКГ-контроля. В исследовании Kleineske и соавт. [88] частота конверсии в ОА составила 2,6% (5/196).

По длительности вмешательства (67 против 69,5 минут, $p = 0,400$), времени флюороскопии (16 против 16 минут, $p = 0,750$), объему контрастного вещества (200 против 200 мл, $p = 0,462$), длительности пребывания в стационаре (10 против 9 дней, $p = 0,268$) в нашем исследовании группы ОА и внутривенной седации достоверно не отличались. В регистре Amplatzer Amulet Occluder Observational Study [124], включившем 607 пациентов после имплантации окклюдера УЛП под ОА и 342 пациента после внутривенной седации, наблюдалось статистически значимое преимущество внутривенной седации перед ОА по длительности процедуры (27 против 35 минут, $p < 0,001$), времени флюороскопии (12 против 13

минут, $p < 0,001$) и количеству использованного контрастного вещества (86 против 105 мл, $p < 0,001$). В группе ОА наблюдалось преимущество по общей длительности госпитализации (2,3 дня против 2,7 дней, $p < 0,001$). В исследовании Kleineske и соавт. [88] отмечались те же самые тенденции: меньшие длительность процедуры (41 против 49 минут, $p = 0,0002$), время флюороскопии (7 против 10 минут, $p < 0,0001$) и количество контрастного вещества (50 против 90 мл, $p < 0,0001$), но большая длительность госпитализации (13 против 3 дней, $p < 0,0001$) в группе внутривенной седации.

В нашем исследовании успех имплантации устройства под внутривенной легкой или умеренной седацией составил 100%, технический успех – 95% (19/20), а процедурный успех – 80% (16/20). Достоверных различий с группой ОА не отмечалось – в ней частота успеха имплантации составила 99% ($p > 0,999$), технического успеха – 98% ($p = 0,424$), процедурного успеха – 92% ($p = 0,114$). В группе внутривенной седации отмечалась единственная малая эмболизация устройства – его удалось эндоваскулярно извлечь и имплантировать другое устройство взамен. Эта ситуация не потребовала конверсии анестезиологического пособия. Статистически значимых отличий по каким-либо конкретным типам осложнений между группами, а также по их суммарному количеству (ОШ 2,88 [0,77-10,68]; $p = 0,115$) в нашем исследовании не наблюдалось. В упомянутых выше исследованиях Kleineske и соавт. [88] и Piyada и соавт. [124] наблюдалось аналогичное отсутствие статистически значимых различий по каким-либо внутригоспитальным осложнениям между группами ОА и внутривенной седации.

В нашем исследовании отмечалось статистически значимо большее число несовпадений рассчитанного предоперационно и интраоперационно размера устройства – 7,1% (7/98) против 25% (5/20), $p = 0,03$ – что может косвенно говорить о пользе дополнительной визуализации при ОА.

Что касается непосредственных осложнений анестезиологического пособия, в группе внутривенной седации их не наблюдалось, а в группе ОА отмечался постэкстубационный отек легких с последующей кратковременной остановкой кровообращения, а также 5% (5/100) частота инфекционных осложнений, большую

часть из которых составили инфекции дыхательных путей. В других исследованиях таких тенденций и статистически значимых различий по частоте осложнений анестезиологического пособия не наблюдалось [88, 124].

По совокупности анализа клинических результатов мы считаем легкую и умеренную внутривенную седацию эффективной и безопасной альтернативой ОА при достаточном опыте оперирующей и анестезиологической команды и адекватном подборе подходящих под такой метод анестезиологического пособия пациентов.

5.5 Окклюдеры Watchman и Amplatzer Amulet с точки зрения ранних исходов вмешательства

Каждому типу окклюдеров присущи свои технические особенности, и выбор того или иного устройства в реальной практике не регламентирован. К моменту планирования данного исследования не было опубликовано результатов рандомизированных исследований, сравнивающих устройства Amplatzer Amulet и Watchman.

В 2021 году стали доступны данные исследования Amulet IDE [94], в котором пациенты с высоким тромботическим риском и невозможностью назначения антикоагулянта были рандомизированы на имплантацию Amplatzer Amulet (n = 934) и Watchman 2.5 (n = 944). Эти же типы окклюдеров использовались в нашем исследовании. К 45 дню наблюдения в первой группе у большего числа пациентов отсутствовал резидуальный ПОК (63% против 46%). ПОК более 5 мм был редким в обеих группах (1% против 3%). При этом частота ишемических событий к 12 месяцу наблюдения не отличалась в двух группах (ККТ по эффективности: ишемический инсульт, системная эмболия к 18 месяцам наблюдения – 2,8% против 2,8%, $p < 0,001$ для не уступающей эффективности), что ставит под сомнение значимость умеренного ПОК в увеличении рисков тромбоэмболических осложнений. Также не было различий по достижению ККТ безопасности (смертность от всех причин, осложнения, связанные с процедурой, крупные

кровотечения к 12 месяцам наблюдения, крупные кровотечения) в двух группах к 12 месяцам наблюдения (14,5% против 14,7%, $p < 0,001$ для не уступающей эффективности).

Частота осложнений, связанных с процедурой, была выше в группе Amulet (4,5% против 2,5%) прежде всего за счет кровотечений в полость перикарда и эмболизации устройства. Кровотечение в полость перикарда за первые 2 дня было сопоставимо в двух группах: 1,3% ($n = 12/903$) в группе Amulet против 1,1% ($n = 10/896$) в группе Watchman, но наблюдалось чаще в группе Amulet в период после 2 дней от момента вмешательства (1,1% ($n = 10/903$) в группе Amulet против 0,1% ($n = 1/896$) в группе Watchman. Эмболизации окклюдера также наблюдалась чаще в группе Amulet (0,67% ($n = 6/903$) в группе Amulet против 0,22% ($n = 2/896$) в группе Watchman). В нашей работе также единичные случаи гемоперикарда и эмболизации устройства наблюдались при имплантации устройств типа Amplatzer Amulet.

Среди отечественных работ, в 2020 году была опубликована статья Давтяна и соавт., сравнивающая окклюдеры Watchman ($n = 105$) и АСР ($n = 92$). В данном многоцентровом проспективном регистре имплантация окклюдеров АСР ассоциировалась с достоверно большей частотой ассоциированных с процедурой больших неблагоприятных исходов (6,5% против 0%, $p = 0,008$), но окклюдеры УЛП Watchman через год наблюдения были связаны с большей частотой прогноз-определяющих негативных исходов (ТЭО + тромбоз устройства + геморрагические события + смерть по неустановленной причине; 8,3% против 1,1%; $p = 0,016$) [7].

В нашей работе устройства Watchman использовались чаще Amplatzer Amulet (92 против 28). В когорте пациентов, которым был имплантирован Amplatzer Amulet, больше пациентов имели ОНМК в анамнезе ($p = 0,023$), соответственно, у них статистически значимо выше был балл по шкале CHA₂DS₂-VASc ($p = 0,008$). В когорте пациентов с окклюдером УЛП типа Watchman чаще наблюдалась ХСН ($p = 0,005$). Было также показано, что размер устройства в группе Watchman был значимо больше (27 (ИКР: 24-30) против 25 (ИКР: 22-30), $p=0,02$). Вероятно, у пациентов с ХСН и высоким давлением наполнения левых камер сердца ушко

левого предсердия имеет большие размеры вследствие хронической перегрузки левого предсердия.

Показатели технического и процедурного успеха в обеих группах не имели статистически значимых различий. Также не отличалась длительность вмешательства, время флюороскопии и объем израсходованного контрастного вещества. В группе Amplatzer Amulet наблюдалось больше случаев несовпадения предсказанного и фактического размера окклюдера, что может быть связано с меньшим на тот момент опытом операционной бригады.

5.6. Отдаленный прогноз у пациентов после имплантации окклюдера ушка левого предсердия

К настоящему моменту существуют данные множества исследований, касающихся отдаленного прогноза после имплантации окклюдеров УЛП. Вопрос о соотношении кумулятивной пользы и риска данной стратегии профилактики кардиоэмболических осложнений в долгосрочном периоде остается актуальным.

В нашей работе пациенты наблюдались в условиях реальной клинической практики в течение трех лет с выполнением ЧПЭхоКГ в каждой контрольной точке, что ранее описано не было. Учитывая тяжесть состояния и коморбидность пациентов в исследуемой когорте ЧПЭхоКГ в завершающей трехлетней контрольной точке перенесли 48,3% пациента от исходного количества. Тем не менее, удалось обнаружить интересные закономерности по отдаленным осложнениям и клиническим исходам у пациентов после имплантации окклюдера УЛП.

При сравнении полученных нами данных об отдаленных исходах с данными завершенных РКИ и крупных регистров (CAP, CAP2 [77]) мы отмечали сопоставимые результаты. В частности, в мета-анализе трех основных РКИ (PREVAIL [75], PROTECT-AF [63], PRAGUE-17 [117]; n = 1516) средний балл по шкале CHA2DS2-VASc составил $4,1 \pm 1,4$ балла, и за $38,7 \pm 17,2$ месяцев наблюдения частота ИИ или СЭ составила 5,6%, не связанных с процедурой больших

кровотечений – 6,2%, смерти от всех причин – 14,3%, сердечно-сосудистой смертности – 5,4%. В нашем исследовании при медиане балла по шкале CHA₂DS₂-VASc равной 4 (ИКР: 3-5) за 3 года наблюдения наблюдалась следующая частота исходов: ИИ/ТИА/СЭ – 4,2%, большие кровотечения по критериям регистра GARFIELD (включая перипроцедурные) – 5,0%, общая смертность – 8,3%, сердечно-сосудистая смертность – 6,7% [78]. Частота ИИ в регистрах CAP и CAP2 [77] составляла 1,30 и 2,20 на 100 пациенто-лет соответственно. В нашем исследовании частота всех ишемических событий – ИИ, ТИА и СЭ – равнялась 1,95 на 100 пациенто-лет.

В контексте сравнения результатов различных исследований по имплантации окклюдеров УЛП трудно достоверно интерпретировать результаты. Это связано с различиями в используемых девайсах, нюансах конечных точек, выраженностью тромбозмболических и геморрагических рисков, коморбидностью исследуемой когорты, пост-процедурных режимах АТТ, способах оценки осложнений, а также методах статистической обработки и представления данных. Важно отметить, что в большинстве исследований и во всех опубликованных РКИ окклюдеры УЛП имплантировались только пациентам без абсолютных противопоказаний к постоянному приему антикоагулянтов. Представленная же в нашей работе кумулятивная когорта включала как пациентов без противопоказаний, так и с противопоказаниями к постоянному приему АКТ.

Рассчитанная по медиане балла CHA₂DS₂-VASc кумулятивная частота ИИ, СЭ и ТИА для исследуемой когорты целиком составила 6,7% в год, а частота больших кровотечений по медиане балла HAS-BLED – 3,72 на 100 пациенто-лет. Тем не менее у этих пациентов после имплантации окклюдера УЛП с учетом назначенного послеоперационного режима АТТ частота неблагоприятных событий была значимо ниже: 4,2% ИИ/ТИА/СЭ за весь трехлетний период наблюдения и 2,39 на 100 пациенто-лет больших кровотечений (по критериям регистра GARFIELD).

Таким образом, частота событий конечных точек эффективности и безопасности у пациентов в исследовании была сопоставима с данными основных

РКИ, но была снижена относительно предсказанных по валидированным шкалам рисков.

Что касается отдаленных осложнений вмешательства, мы использовали самый строгий протокол оценки. Для этого ЧПЭхоКГ выполнялась в каждой контрольной точке (45 дней, 6 месяцев, 1 год, 2 года, 3 года). Такой подход сводит к минимуму вероятность неучтенных бессимптомных осложнений.

В исследуемой когорте мы не наблюдали случаев отдаленного гемоперикарда, инфицирования, эрозирования, повреждения устройства, аллергической реакции на окклюдер УЛП, эндо-/перикардита. Все случаи ПОК 3-5 мм (5,8% 7/120 пациентов при выписке после индексного вмешательства) разрешились самостоятельно к 1 амбулаторному визиту через 45 дней после имплантации окклюдера УЛП. Стоит отметить, что частота ПОК в нашем исследовании значительно ниже, чем в большинстве других. В частности, в РКИ PROTECT [63] AF ПОК >3 мм обнаруживался в 13,3% случаев через 45 дней после имплантации окклюдера и в 11,8% случаев через год. В более позднем исследовании AMULET IDE [94], в котором проводилось прямое сравнение окклюдеров Watchman 2.5 против Amplatzer Amulet, ПОК >3 мм были выявлены в 10% и 25% случаев соответственно. Такое значительное различие, как представляется, может быть связано с некоторыми различиями в технике имплантации. В нашем центре была достаточно высокая частота интраоперационного репозиционирования устройства. Точный анализ количества попыток репозиционирования не проводился, однако, обращает на себя внимание, что в нашем исследовании медиана длительности процедуры была приблизительно в 1,5-2 раза выше, чем в большинстве других исследований (приблизительно 60 минут против 30-45 минут в различных центрах). Мы предполагаем, что тщательный подход к позиционированию устройства способствовал такому результату.

Тем не менее, по данным анализа регистра NCDR-LAAO [64] на выборке >50000 имплантаций именно небольшой ПОК (<5 мм) являлся достоверным фактором риска тромбоэмболических событий (ОР 1,152, 95% ДИ: 1,025-1,294)

[27]. Это может быть связано с тем, что на данный момент не существует четких рекомендаций, касающихся коррекции АТТ или каких-либо других мероприятий после выявления данного осложнения. В нашем исследовании этот фактор риска также нашел свою реализацию через повышение риска другого типа осложнений – тромбоза поверхности окклюдера.

Самым частым и значимым отдаленным осложнением вмешательства в проведенном нами исследовании оказался тромбоз поверхности окклюдера. Первый случай тромбоза возник еще на внутригоспитальном этапе, и частота данного осложнения достигла 9,2% (11/120) к концу трехлетнего периода наблюдения (4,4 случая на 100 пациенто-лет). Несмотря на то, что 72,7% случаев тромбоза поверхности окклюдера возникло в первые полгода после вмешательства, мы также наблюдали это осложнение через год ($n = 1$) и даже через 3 года ($n = 2$) после индексного вмешательства. Такое распределение также соответствует наблюдениям в мировой практике [157].

Случай отдаленного тромбоза поверхности окклюдера, обнаруженный через год после имплантации, был зафиксирован у пациента 62 лет с длительным анамнезом артериальной гипертензии и постоянной формой ФП. Окклюдер УЛП типа Amplatzer был имплантирован по поводу перенесенного внутрочерепного кровоизлияния на фоне терапии варфарином, причина которого не была скорректирована. После оперативного вмешательства пациент получал ДАТТ в течение 6 месяцев, и на контрольных ЧПЭхоКГ на 45 день и через полгода тромбоза поверхности устройства не наблюдалось. Терапия клопидогрелом в связи с этим была завершена. Через год при плановом контрольном визите на ЧПЭхоКГ был выявлен тромб на поверхности окклюдера размером 7x7 мм (Рисунок 5.4). На терапии эноксапарином натрия в лечебной дозе тромбоз поверхности окклюдера у данного пациента разрешился, и это не повлекло за собой ни тромбозэмболических, ни геморрагических осложнений [5].

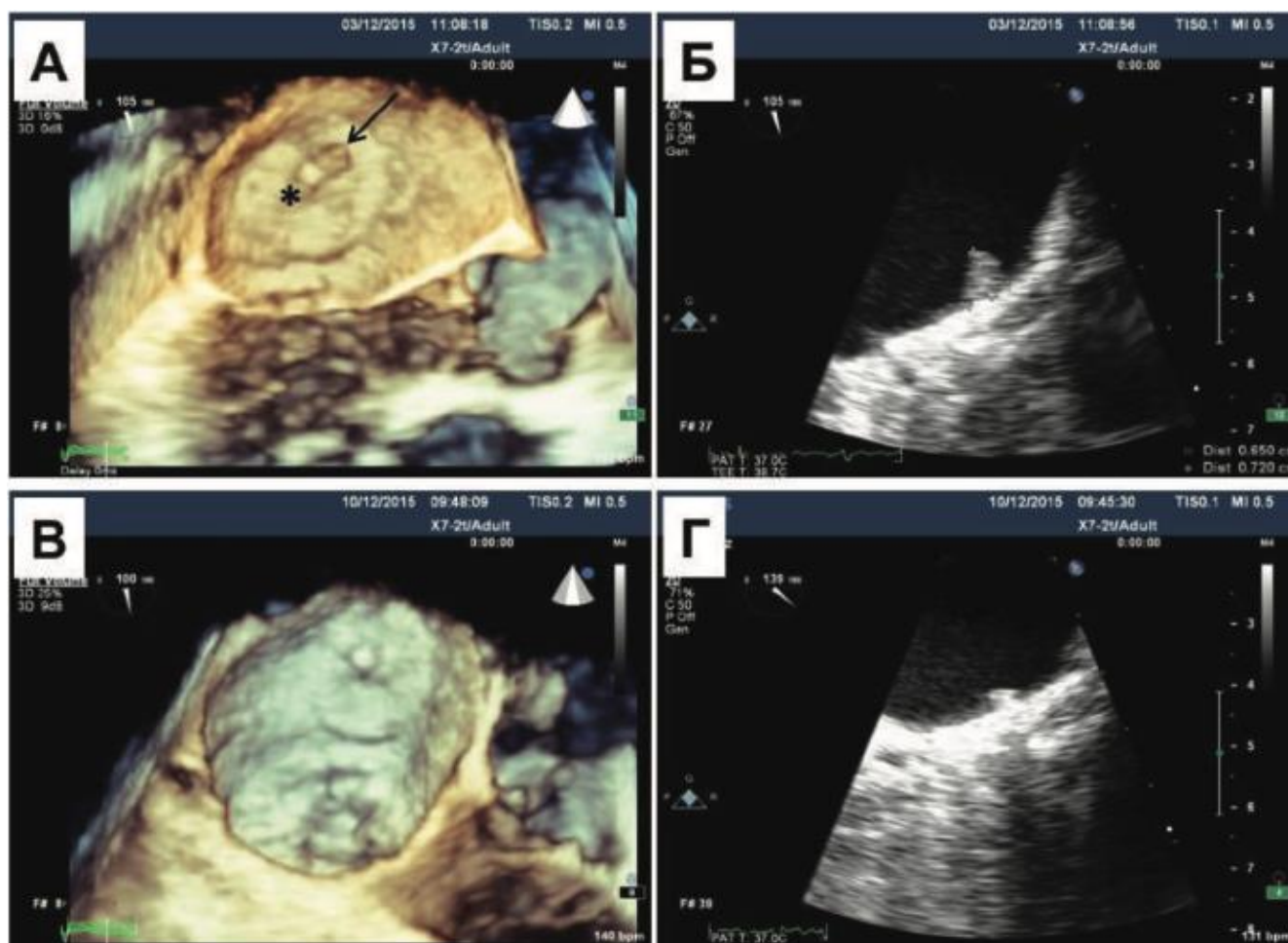


Рисунок 5.4 – А, В – трехмерная ЧПЭхоКГ, Б, Г – двухмерная ЧПЭхоКГ. А, Б – тромбоз поверхности устройства через 12 месяцев после имплантации. Звездочкой указано место крепления системы доставки окклюдера, стрелкой – тромб. В, Г – полный лизис тромба через 3 нед. антикоагулянтной терапии эноксапарином 160 мг/сут [5].

Частота тромбоза поверхности окклюдера в исследуемой нами когорте оказалась выше, чем в основных РКИ. В совокупном анализе продленных регистров исследований PROTECT AF и PREVAIL частота составила 3,74% [60]. Также в крупном мета-анализе на совокупной выборке более 10000 пациентов кумулятивная частота составила 3,8% [26]. Однако важным аспектом является факт, что в данных исследованиях не использовался такой строгий протокол скрининга осложнений. Треть тромбозов была выявлена на внеплановой ЧПЭхоКГ. В связи с этим мы склонны считать, что реальная частота тромбоза поверхности окклюдера может быть выше и больше приближаться к полученным нами данным.

Случаев ИИ/ТИА/СЭ, ассоциированных с тромбозом поверхности окклюдера, в нашем исследовании не было. В исследованиях с имплантацией

окклюдера УЛП типа Watchman пациенты с тромбозом поверхности окклюдера достоверно чаще переносили тромбоемболические события: 25% против 6,8%, $p < 0,001$. Однако в регистре EWOLUTION (также окклюдер Watchman) тромбоз поверхности окклюдера не повышал риски ИИ, смертности и комбинированной конечной точки смерти/ИИ/ТИА [140]. В исследованиях по имплантации Amplatzer Cardiac Plug тромбоз окклюдера был также ассоциирован с более высоким риском ИИ/ТИА ($p = 0,007$) [29]. В крупном мета-анализе (32 исследования; $n = 7689$) общая частота ишемических событий составила 13,2% у пациентов с тромбозом поверхности окклюдера и 3,8% у пациентов без данного осложнения с достижением статистической значимости ($p < 0,001$) [26]. При анализе, включающем только рандомизированные исследования и проспективные многоцентровые регистры, частота тромбоза поверхности окклюдера составила 3,7% и также была достоверно связана с повышенной частотой ишемических событий ($p < 0,001$).

В действительности, такие различия между крупными исследованиями, а также отсутствие связи между тромбозом поверхности окклюдера и тромбоемболическими осложнениями в нашем исследовании может отражать отсутствие единой схемы как диагностики тромбоза окклюдера, так и его лечения. В частности, в большинстве исследований, как мы упоминали, ЧПЭхо-скрининг тромбоза не входил в стандартный протокол, и часто тромб обнаруживался только уже после состоявшегося тромбоемболического события. Это может в значительной степени смещать результаты факторного анализа, поскольку тромбы, не реализовавшие себя в ИИ/ТИА/СЭ, остаются частично неучтенными в этом анализе.

Тем не менее, в текущих консенсусных документах авторы склоняются в сторону того, чтобы считать тромбоз поверхности окклюдера значимым предиктором тромбоемболических событий. В связи с этим мы провели анализ факторов риска данного осложнения. В нашем исследовании независимыми предикторами тромбоза окклюдера оказались перенесенный ИМ (ОР 12,88 [95% ДИ 3,21-51,62]; $p < 0,001$), ХСН (ОР 8,83 [95% ДИ 1,91-40,77]; $p = 0,005$), что

закономерно отражает процесс фиброза, происходящий в миокарде при этих заболеваниях и ассоциирующийся с претромботическим состоянием. Интересной находкой оказалась независимая связь тромбоза поверхности окклюдера со степенью СЭК в УЛП при первичном ЧПЭхоКГ до имплантации (ОР 9,09 [95% ДИ 1,36-60,58]; $p = 0,023$ – для прироста на каждую степень СЭК). Кроме того, мы обнаружили достоверную связь между ПОК 3-5 мм в послеоперационном периоде и дальнейшим развитием тромбоза поверхности окклюдера (ОР 6,13 [95% ДИ 2,53-14,86]; $p < 0,001$). Эти данные имеют прикладное значение, потому что впоследствии можно будет учитывать эти факторы при выборе послеоперационной АТТ.

В исследовании Holmes и соавт. при аналогичном анализе были выявлены другие факторы риска: гиперкоагуляция (ОР 17,50; 95% ДИ: 3,39-90,45), почечная недостаточность (ОР 4,02; 95% ДИ: 1,22-13,25), непароксизмальная ФП (ОР 1,90; 95% ДИ: 1,22-2,97), послеоперационный гемоперикард (ОР 13,45; 95% ДИ: 1,46-123,52) и имплантация устройства глубже 10 мм от лимба легочной вены (ОР 2,41, 95% ДИ: 1,57-3,69) [76]. В нашем исследовании гиперкоагуляция и глубокая имплантация устройства не анализировались отдельно, а доля пациентов с почечной недостаточностью, гемоперикардом и непароксизмальной ФП в исследуемой когорте была относительно небольшой, с чем мы связываем полученные различия. Также ни в нашем исследовании, ни в других крупных исследованиях не было обнаружено достоверной связи с режимом послеоперационной АТТ. Таким образом, в данной области требуются дальнейшие крупные исследования с надежным протоколом скрининга, возможно, основанном на МСКТ для достижения максимальной точности.

При анализе отдаленных исходов имплантации окклюдеров УЛП у пациентов мы обнаружили достаточную эффективность и безопасность вмешательства, снижение риска неблагоприятных событий в сравнении с предсказанным по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED, а также низкую частоту осложнений самого вмешательства в трехлетнем периоде наблюдения.

5.7. Антитромботическая терапия после имплантации окклюдера ушка левого предсердия

В данной работе нам удалось достоверно оценить влияние АТТ на исходы после имплантации окклюдеров УЛП только типа Watchman 2.5, так как окклюдеров Amplatzer Amulet было имплантировано значительно меньше (92 против 28).

Также поскольку режимы послеоперационной АТТ выбирались индивидуально на усмотрение лечащего врача и не стандартизировались, в исследовании отмечалась значительная гетерогенность по этому параметру. Суммарно, в нашей работе существовало как минимум 10 вариантов АТТ. Из анализа были исключены пациенты на эноксапарине натрия в качестве антикоагулянта ($n = 2$). Остальные пациенты были разделены на 3 группы: группа ДАТТ (38,9%, 35/90), группа варфарина (22,2%, 20/90) и группа ПОАК (38,9%, 35/90). Важно отметить, что в группе ДАТТ гетерогенности не было – все пациенты получали комбинацию аспирина и клопидогрела. В группах же ПОАК и варфарина были значительные вариации по их комбинированию. Препараты могли назначаться как в качестве монотерапии, так и в сочетании с аспирином, клопидогрелом или с обоими препаратами. Такая вариабельность была связана с индивидуальной непереносимостью пациентом определенных ОАК и антиагрегантов, предшествующим опытом приема, наличием дополнительных тромботических (недавнее ЧКВ, инсульт на терапии ОАК и пр.) и геморрагических (предшествующее жизнеугрожающее кровотечение, некорректируемые факторы риска) рисков.

Нерандомизированный характер назначения АТТ в нашем исследовании привел к значимым различиям между группами по исходным клинико-анамнестическим характеристикам. Пациенты в группе ДАТТ были старше ($p = 0,031$), чаще переносили ЧКВ ($p = 0,005$) и кровотечения в анамнезе ($p < 0,001$) и, что закономерно, им больше имплантировался окклюдер УЛП в связи с наличием противопоказаний к постоянному приему антикоагулянтов (71,4%; $p < 0,001$).

Кроме того, в этой группе пациентов было наибольшее число пациентов с одновременно крайне высоким и тромботическим, и геморрагическим риском ($p = 0,048$). В группе ПОАК пациенты чаще имели ХБП ($p = 0,023$) и ХСН ($p = 0,014$) и реже – кровотечения ($p < 0,001$). Соответственно, в этой группе было наибольшее число пациентов, которым окклюдер УЛП имплантировался в связи с отказом от постоянного приема антикоагулянтов ($p < 0,001$).

Помимо прочего, АТТ в группах претерпевала естественную эволюцию с течением времени после имплантации окклюдера УЛП. Стандартными точками смены режима АТТ в соответствии с клиническими рекомендациями являются 45 дней (с варфарина и аспирина на клопидогрел и аспирин) и точка между 3-6 месяцами (с клопидогрела и аспирина на монотерапию аспирином) [66]. В нашей практике лечащие врачи также стремились к подобной практике, но это оказывалось не всегда возможным в связи как с исходными различиями в схеме АТТ, так и с развитием различных осложнений: инсультов, кровотечений, тромбоза поверхности окклюдера и пр. При этом анализ проводился в соответствии с intention-to-treat протоколом в течение целого первого года наблюдения и какие-либо неблагоприятные события в группе, например, варфарина могли происходить тогда, когда в действительности пациент уже был переведен на ДАТТ. К сожалению, не существует простых и доступных методов статистического анализа, позволяющих учитывать и компенсировать все эти погрешности, поэтому многие исследования по АТТ после имплантации окклюдеров УЛП воспроизводят такой же аппроксимационный подход, который был использован нами.

Таким образом, в данной части нашего исследования больше всего ограничений и возможных непредсказуемых смещений (bias) полученных результатов.

В крупных РКИ по имплантации устройств типа Watchman PROTECT AF [63] и PREVAIL [75] использовались стандартные схемы АТТ, рекомендованные производителем, а также включались только пациенты без противопоказаний к длительной антикоагулянтной терапии.

В многоцентровом проспективном нерандомизированном исследовании ASAP [128] было доказано, что имплантация устройства Watchman с последующим назначением только ДАТТ является эффективной и безопасной у пациентов с наличием противопоказаний к приему варфарина. Среднегодовая частота всех инсультов и ИИ в регистре ASAP была аналогичной данным, полученным в регистре PROTECT-AF. Частота развития всех инсультов и СЭ составила 2,3% в год. ИИ развился у 3 пациентов, что составило 1,7% в год. Эти данные сравнивались с ожидаемым значением 7,3% в год, исходя из расчета риска по шкале CHADS₂, и было получено значимое снижение. Однако данное исследование не имело реальной группы сравнения и включало только пациентов с противопоказаниями к приему варфарина, кроме того, в нем тромбоэмболический риск оценивался по устаревшей шкале CHADS₂. Поэтому кажется затруднительным экстраполировать его результаты в клиническую практику, что, впрочем, не помешало на основании этих данных разрешить применение ДАТТ после имплантации окклюдера УЛП Watchman в клинических рекомендациях.

Крупным проспективным регистром реальной клинической практики, в котором пациенты высокого риска получали различные схемы АТТ после имплантации окклюдера Watchman, является регистр EWOLUTION [40]. В исследовании Bergmann и соавт. [36] проводился целенаправленный анализ влияния схемы АТТ на исходы в реальной клинической практике в данном регистре. Среди всех включенных в анализ пациентов 60,2% (605/1004) получали ДАТТ, 15,5% (156/1004) – варфарин, 10,8% (109/1004) – ПОАК. В отличие от проведенного нами исследования, присутствовали группы монотерапии антиагрегантом (6,9%, 69/1004) и без АТТ (6,4%, 65/1004). Как и в нашей работе, группы оказались статистически значимо отличающимися по возрасту, показаниям к имплантации окклюдера УЛП и рискам по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED. При нескорректированном анализе исходов отличий между группами по частоте кровотечений, ишемических инсультов и девайс-ассоциированного тромбоза не отмечалось. При выполнении многофакторного анализа также ни один из режимов АТТ не являлся достоверным независимым фактором

неблагоприятных клинических исходов. Впрочем, при таком большом количестве анализируемых вариантов величина поправки на множественность сравнений при статистическом анализе может нивелировать даже довольно значимые различия на такой большой когорте пациентов. Авторы исследования отмечают, что количество кровотечений на ПОАК было минимальным (1,9% против 4,6% на варфарине и 3,7% на ДАТТ) без прироста риска тромботических осложнений (0,8% против 1,3% на варфарине и 3,1% на ДАТТ) через 3 месяца наблюдения.

Схожий с нашим исследованием дизайн был у ретроспективного одноцентрового нерандомизированного исследования Mazzone и соавт. [106]. В данной работе 71,5% пациентов были выписаны на ДАТТ, 19% на монотерапии ОАК, 4,5% на монотерапии одним из антиагрегантов или без АТТ, и оставшиеся 4,5% на других режимах АТТ. В данном исследовании общее число неблагоприятных событий за 3 мес. наблюдения было достаточно невелико, и статистически значимых различий между группами по ПКТ (тромб в УЛП по ЧПЭхоКГ + ИИ + ТИА + геморрагический инсульт + большие и малые кровотечения + смерть от всех причин) не было выявлено ни в раннем периоде в течение 3 мес., ни в отдаленном периоде в течение 2 лет наблюдения.

Для того, чтобы сравнить частоту неблагоприятных исходов в группах при имеющихся различиях в исходных клинико-анамнестических характеристиках, мы провели скорректированный по этим различиям анализ методом регрессии Кокса. В результате этого было продемонстрировано преимущество ПОАК над варфарином по частоте больших кровотечений, а также преимущество над варфарином и ДАТТ по частоте прогноз-определяющих негативных исходов в течение первого года наблюдения (5,56 против 19,05 против 14,38 событий на 100 пациенто-лет). Также при выполнении многофакторного анализа предикторов прогноз-определяющих негативных исходов после имплантации окклюдеров Watchman назначение и варфарина (ОР 9,06 [95% ДИ 2,09-39,28]; $p = 0,003$), и ДАТТ (ОР 5,47 [95% ДИ 1,36-22,10]; $p = 0,017$) при сопоставлении с ПОАК оказалось достоверным независимым предиктором неблагоприятных исходов.

Разумеется, полученные нами данные следует интерпретировать осторожно в контексте всех имеющихся ограничений исследования. Мы считаем, что применение ПОАК является перспективным направлением для снижения частоты неблагоприятных событий в раннем послеоперационном периоде. В настоящий момент запущено множество РКИ (ADALA, ANDES, APPROACH, DEA-LAA, FADE-DRT), направленных на изучение роли ПОАК в режимах АТТ после имплантации окклюдеров УЛП. Мы ожидаем, что их результаты позволят добиться большей ясности в этом вопросе.

5.8 Имплантация окклюдеров ушка левого предсердия и течение фибрилляции предсердий

С учетом роли УЛП во внутрисердечной гемодинамике, продукции натрийуретических пептидов, а также как аритмогенного источника ФП существует гипотеза, что имплантация окклюдера может теоретически влиять на течение ФП. На данный момент не существует ни одного исследования, напрямую изучившего эту гипотезу.

Нами было выполнено псевдорандомизированное исследование, оценивающее влияние имплантации окклюдера УЛП на прогрессирование ФП в постоянную или длительно персистирующую форму в течение трех лет наблюдения.

В нашей работе установка окклюдера УЛП не повлияла на риск прогрессирования ФП в смешанной когорте пациентов, включающей и пароксизмальную, и персистирующую формы. Однако среди пациентов только с пароксизмальной формой ФП имплантации окклюдера УЛП оказала статистически значимое воздействие на вероятность прогрессирования ФП.

Среди пациентов с исходно высокой частотой пароксизмов ФП, ее персистирующей формой, скомпрометированной функцией миокарда (после инфаркта миокарда, коронарного шунтирования) имплантация окклюдера УЛП может дополнительно способствовать прогрессированию ФП. С точки зрения

патогенетического механизма, наблюдаемый эффект окклюдера УЛП можно теоретически объяснить послеоперационным фиброзированием ЛП.

Обнаруженная тенденция может иметь практическую значимость для принятия клинических решений как о необходимости имплантации окклюдера УЛП, так и при дальнейшем наблюдении и ведении пациента. Однако ввиду небольшого размера выборки и, соответственно, небольшого числа произошедших событий, обращают на себя внимание большие доверительные интервалы для предикторов в полученной модели. Таким образом, для более точного анализа влияния имплантации окклюдера УЛП на течение ФП у пациентов с исходно пароксизмальной ФП необходимы дальнейшие исследования с включением большего количества пациентов.

5.9 Имплантация окклюдеров ушка левого предсердия и течение хронической сердечной недостаточности

Связь ФП с сердечной недостаточностью является двунаправленной и обусловлена множеством патофизиологических механизмов [107]. Сердечная недостаточность увеличивает риск развития ФП ввиду повышения давления в предсердиях, их растяжения и последующего ремоделирования, что, приводит к возникновению триггерной активности по типу микро re-entry. ФП, в свою очередь, способствует усугублению течения ХСН из-за снижения сердечного выброса ввиду нерегулярного ритма, высокой частоты сокращений желудочков, потери систолы предсердий. По данным мета-анализа, наличие ФП повышает риск развития ХСН в 6 раз [116].

В отношении риска тромбоза УЛП, ограниченные данные говорят о том, что у пациентов со значимой дисфункцией левого желудочка и повышенным конечным диастолическим давлением в ЛЖ выше риск возникновения тромбов в УЛП [155].

В свою очередь, УЛП является одним из источников мозгового натрийуретического пептида (BNP), который синтезируются кардиомиоцитами в

ответ на перегрузку камер сердца объемом и давлением [160] и обладает диуретическим, натрийуретическим и гипотензивным действием. Также он подавляет ренин-ангиотензиновую систему, секрецию эндотелина, а также системную и почечную симпатическую активность [44]. Таким образом, можно предположить, что эндоваскулярная изоляция УЛП может влиять на течение ХСН и на вероятность развития ХСН *de novo* у пациентов с ФП. В настоящий момент данный аспект применения окклюдеров УЛП практически не изучен.

Хотя в уже упоминавшиеся РКИ PROTECT-AF и PREVAIL включались в том числе пациенты с ХСН, соответственно течение ХСН (в исследовании PREVAIL – 23,4% пациентов), дальнейшее течение сердечной недостаточности в группах имплантации УЛП и контрольных группах не оценивалась [63, 75].

В исследование Szymała M et al., было включено 80 человек с неклапанной ФП и ХСН II или III функционального класса по NYHA, которым выполнили имплантацию окклюдера в УЛП [146]. Первая группа – 19 пациентов с СН и ФВ <35%, вторая группа – 61 пациент с СН с ФВ >35%. Период наблюдения составил 6 месяцев. Средний балл по шкале CHA2DS2-VASc составил 4 балла, по шкале HAS-BLED – 3,2 балла. Средний уровень NT-proBNP в первой группе составил 2048 ± 3312 пг/мл (548,8-7863), во второй группе $580 \pm 1210,6$ пг/мл (5-3062). В течение 6 месяцев в первой группе достигнута 100% клиническая эффективность (отсутствие ТЭО) и во второй группе 98,4% эффективность. Проведенный анализ говорит о том, что процедура эндоваскулярной изоляции УЛП у пациентов с неклапанной ФП и выраженной СН (в том числе, с низкой ФВ ЛЖ) является эффективной и безопасной. Однако, в данном исследовании также не оценивалась динамика маркёров и симптомов ХСН, а также эхокардиографических данных после установки окклюдера УЛП.

Небольшое исследование Cruz-Gonzalez I et al., в которое было включено 37 больных с ФП, оценивало изменения концентрации BNP после имплантации окклюдера в УЛП [54]. Исходный уровень BNP составил в среднем 759,9 пг/мл, через 24 часа после вмешательства отмечалось статистически не значимое повышение – 837,15 пг/мл, $p=0,278$. При визите через 45-60 дней после

вмешательства отмечалось снижение BNP до 636,9 пг/мл, $p=0,004$. В нашем исследовании средний уровень BNP у пациентов с ХСН в группе окклюдера составил 353 пг/мл, при этом как в группе окклюдера, так и в контрольной группе отмечалась однонаправленная динамика: снижение уровня BNP при выписке по сравнению с исходным уровнем и дальнейшее повышение в течение 3 лет наблюдения. Вероятнее всего, такая динамика связана с назначением оптимальной терапии ХСН во время госпитализации.

В нашем исследовании впервые было проанализировано влияние эндоваскулярной изоляции УЛП на развитие ХСН de novo. Развитие ХСН de novo в течение 3 лет было зарегистрировано у 10,8% пациентов. Данные литературы в отношении этого показателя представляются несколько противоречивыми: в исследовании Krisai и соавт. за 2 года наблюдения у 3,7% с ФП была зарегистрирована первая госпитализация по поводу ФП [93], в то время как в исследовании Weber и соавт. за 3 года наблюдения развитие ХСН отмечалось у 18,5% пациентов с ФП [159]. Было установлено, что частота декомпенсации ХСН, повторной госпитализации по поводу ХСН и прогрессирование симптомов ХСН (определяемое, как повышение значения ФК) не отличались в группах окклюдера УЛП и контрольной группе. Также не было продемонстрировано какого-либо влияния эндоваскулярной изоляции УЛП на вероятность развития ХСН de novo в группе пациентов, у которых не было ХСН на момент включения в исследование. Таким образом, согласно нашим данным, эндоваскулярная изоляция УЛП не оказывает значимого влияния на вероятность развития и течение ХСН у пациентов с ФП.

Актуальным является вопрос выявления предикторов развития ХСН у пациентов с ФП. В исследовании Weber и соавт., в которое было включено 52 тысячи пациентов с ФП, в качестве предикторов развития ХСН de novo были выявлены следующие: пожилой возраст, инфаркт миокарда в анамнезе, периферический атеросклероз, наличие клапанной патологии, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, диабет, ожирение, злоупотребление алкоголем [159]. В нашем исследовании было

получено, что независимыми предикторами развития ХСН в данной когорте пациентов являются наличие ИБС и исходный уровень BNP. Отсутствие статистической значимости для вышеперечисленных предикторов в нашем исследовании, вероятнее всего, связано с небольшим объёмом выборки по сравнению с исследованием Weber и соавт. При этом в нашем исследовании впервые была продемонстрирована значимость исходного уровня BNP для прогнозирования развития ХСН у пациентов с ФП.

Таким образом, имплантация окклюдера УЛП, вероятно, не снижает вероятность развития ХСН у пациентов с ФП, но и не оказывает негативного влияния на развитие и течение данного осложнения. Выявление факторов риска, профилактика и лечение ХСН являются важными аспектами в ведении всех пациентов с ФП, в том числе, после эндоваскулярной изоляции УЛП.

5.10 Приверженность пациентов к приему антикоагулянтов

Известно, что приверженность пациентов к терапии может значительно влиять на результат лечения. В случае антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и высоким риском ТЭО, нерегулярный приём или самостоятельная отмена препарата может приводить, в том числе, к фатальным осложнениям [50, 81, 112].

В настоящий момент предложено большое количество шкал и критериев оценки приверженности к терапии, однако, не существует единого универсального определения низкой приверженности. Достаточно широко валидированной для оценки приверженности является шкала Мориски. В нашем исследовании низкая приверженность определялась, как значение менее 6 баллов по шкале Мориски по примеру исследования Emren и соавт. В данной работе было продемонстрировано, что при таком определении низкой приверженности, она ассоциирована со статистически значимым увеличением частота инсульта, малых и больших кровотечений [61].

Нами был проведен анализ литературы, посвящённой вопросу приверженности к терапии, в результате чего мы выделили ряд потенциальных

факторов риска, связь которых с низкой приверженностью была продемонстрирована в различных исследованиях: возраст младше 50 лет, ОНМК в анамнезе, низкий доход, наличие высшего образования, кровотечения в анамнезе, постоянное место жительства в городе, злоупотребление алкоголем, семейное положение «не в браке» [61, 80, 89, 123, 132, 135, 142]. В нашем исследовании данные факторы риска имелись у значительной части пациентов, так, у 17% пациентов было отмечено злоупотребление алкоголем, 34,2% пациентов в общей группе находились не в браке. Известно, что супруги способствуют соблюдению режима лечения благодаря напоминанию о приеме препарата и финансовой помощи [162].

В отношении приверженности к терапии ПОАК и варфарином существует ряд противоречий. ПОАК имеют такие преимущества, как постоянные дозы и отсутствие необходимости регулярного мониторинга. В упомянутом ранее исследовании Emren и соавт. была продемонстрирована статистически значимо более высокая приверженность к терапии ПОАК по сравнению с варфарином [61]. В то же время, приём ПОАК требует большой аккуратности ввиду короткого периода полувыведения и возможности развития осложнений из-за пропуска даже 1-2 приёмов. Кроме того, ПОАК характеризуются более высокой стоимостью, в то время как сложность в покупке препаратов является важным барьером к высокой приверженности [133].

В нашем исследовании назначение варфарина было статистически значимо связано с низкой приверженностью к лечению по шкале Мориски, а также в группе варфарина отмечалась большая кумулятивная частота полной самостоятельной отмены препарата пациентами в течение 3 лет. Также важно отметить, что назначение варфарина было предиктором низкой приверженности к терапии независимо от суммы баллов по шкале Мориски. Таким образом, наше исследование подтверждает факт большей приверженности пациентов к приёму ПОАК при сопоставлении с варфарином.

Можно предположить, что среди ПОАК наибольшей приверженностью к терапии будет характеризоваться ривароксабан ввиду его назначения 1 раз в сутки,

в отличие от апиксабана и ривароксабана. Тем не менее, в мета-анализе Ozaki et al. уровень хорошей приверженности составил 71% для апиксабана, 60% для дабигатрана и 70% для ривароксабана [119], что согласуется с нашими данными: наименьшая частота отмены препарата в нашем исследовании отмечалась в группе апиксабана. Тем не менее, отличия в частоте самостоятельной отмены препарата между группами различных ПОАК были статистически не значимыми. Вероятнее всего, уровень приверженности ко всем доступным в настоящий момент ПОАК является сопоставимым, тем не менее, недостаточно высоким.

Таким образом, данное исследование актуализировало проблему приверженности к антикоагулянтной терапии, в особенности, к варфарину, среди российской популяции пациентов с ФП. Наши результаты подтверждают необходимость принятия дополнительных мер по повышению приверженности к антикоагулянтной терапии, таких как просветительная работа, включая разъяснение важности терапии и возможных последствий нерегулярного приема препаратов, анкетирование, ведение дневников, использование специальных мобильных приложений, работа с психологом [49, 82, 141]. Также пациентам с низкой приверженностью к антикоагулянтной терапии может быть рассмотрена эндоваскулярная изоляция УЛП с целью повышения эффективности профилактики ТЭО.

5.11 Методы профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с противопоказаниями к продленному приему антикоагулянтов

Вопрос профилактики ТЭО у пациентов с наличием абсолютных противопоказаний к приему антикоагулянтов долгое время оставался нерешённым. Именно для этой группы пациентов в первую очередь было предложено выполнение процедуры эндоваскулярной изоляции УЛП. В настоящий момент данная клиническая ситуация является показанием к имплантации окклюдера УЛП, однако, обращает на себя внимание невысокий класс рекомендации - IIb [2, 74], несмотря на наличие крупных РКИ, доказавших высокую эффективность и

безопасность процедуры – PROTECT AF, PREVAIL, PRAGUE-17 [63, 75, 117, 128]. Это связано с тем, что указанные исследования сравнивали имплантацию окклюдера УЛП с антикоагулянтной терапией варфарином или ПОАК, в связи с чем, рандомизация была возможна только при условии отсутствия противопоказаний к антикоагулянтной терапии у всех включенных в исследования пациентов. Таким образом, пациенты, включенные в РКИ, не являются целевой группой для проведения эндоваскулярной изоляции УЛП согласно клиническим рекомендациям, в связи с чем существует потребность в дополнительных исследованиях, изучающих эффективность данной процедуры у пациентов с высоким риском ТЭО и наличием противопоказаний к приёму АК. Также стоит упомянуть, что данные клинические рекомендации указывают на наличие и более широкой доказательной базы в отношении устройства Watchman 2.5, в то время как в настоящий момент получили широкое распространение другие модели окклюдеров УЛП.

К настоящему моменту запланировано несколько РКИ у пациентов с ФП и противопоказаниями к постоянному приему АК [137]:

- ASAP-TOO – Watchman против контроля (аспирин или отсутствие АТТ);
- STROKE-CLOSE – Amulet против контроля (ОАК, антиагреганты или отсутствие АТТ);
- CLOSURE-AF – окклюзия УЛП против ОАК (ПОАК или варфарин).

Однако отбор пациентов в такого рода исследования затруднен ввиду трудностей с набором группы контроля, в том числе по этическим причинам. В частности, исследование ASAP-TOO было приостановлено после 500 больных в связи со слишком медленным включением [137]. Стоит отметить, что сравниваемые группы в ASAP-TOO наиболее приближены к когортам в нашем исследовании.

Таким образом, целью данной части исследования стало сопоставление исходов в группах пациентов с противопоказаниями к продленной АКТ, которым была выполнена эндоваскулярная изоляция УЛП окклюдерами Watchman или Amplatzer Amulet либо не проводилась какая-либо профилактика ТЭО.

В анализ были включены пациенты с ФП и высоким риском как ТЭО, так и геморрагических осложнений. В каждом случае по решению лечащих врачей длительный прием антикоагулянтной терапии был невозможен. Следует отметить, что тяжесть пациентов, включенных в наше исследование, а также кардиоэмболические и геморрагические риски были выше по сравнению с пациентами, включенными в наиболее крупные исследования по эндоваскулярной изоляции УПП – PROTECT AF и PREVAIL [63, 75]. Так, доля пациентов со значением 5 и более баллов по шкале CHA2DS2-VASc в группе окклюдера в исследовании PREVAIL составила 28,6%, а в нашем исследовании – 41,9%, а доля пациентов с ОНМК в анамнезе составила 27,5% и 40,5% в исследовании PREVAIL и в нашем исследовании, соответственно. В исследовании PROTECT AF для оценки ишемических рисков использовалась устаревшая в настоящий момент шкала CHADS2, что не позволяет достоверно сопоставить риск ТЭО, однако, пациентов, перенесших ОНМК также было меньше – 17,7%.

Несмотря на более высокие ишемические и геморрагические риски, нами были получены сопоставимые данные в отношении исходов: в группе окклюдера летальность составила 5,9% за 2 года и 10,8% за 3 года в исследовании PROTECT AF и по нашим данным соответственно. В исследовании PREVAIL оценивалась аналогичная нашему исследованию первичная конечная точка эффективности, частота достижения которой в нашем исследовании составила в группе окклюдера 12,2% (5,2 на 100 пациенто-лет) за 36 месяцев, в исследовании PREVAIL – 4,9% за 18 месяцев. Похожие результаты были продемонстрированы в работе, суммирующей результаты регистра Amulet [115] (пациенты после имплантации окклюдера) и датского регистра (пациенты, получавшие ПОАК), где анализировалась такая же ККТ, как в нашей работе. Аналогичные данные были также продемонстрированы в мультицентровом проспективном исследовании ASAP, особенностью которого являлось включение только пациентов с наличием абсолютных противопоказаний к антикоагулянтной терапии. Было получено, что частота ишемического инсульта в данной группе пациентов – 2,2% в год, что

оказалось значительно меньше ожидаемой годовой частоты, рассчитанной на основании шкалы CHADS2 — 6,6% в год [128]

В отношении геморрагических осложнений наши результаты схожи с данными регистра EWOLUTION, где частота крупных кровотечений составила 2,7 на 100 пациенто-лет (2,4 в нашем исследовании) при сопоставимых с нашими данными ишемическими и геморрагическими рисками [41].

Таким образом, результаты нашего исследования соответствуют данным литературы в отношении эффективности и безопасности имплантации УЛП и подтверждают возможность применения данной методики у пациентов с противопоказаниями к АКТ.

Отличие настоящего исследования от описанных выше заключается в наличии контрольной группы, где пациенты не получали какую-либо профилактику ТЭО, что позволило впервые сопоставить исходы имплантации УЛП и отсутствия профилактики ТЭО у пациентов с наличием противопоказаний к длительному приему антикоагулянтной терапии. Таким образом, наиболее важным результатом нашей работы является продемонстрированное статистически значимое преимущество эндоваскулярной изоляции УЛП перед отсутствием профилактики кардиоэмболических осложнений в отношении прогноз-определяющих негативных исходов (5,9 против 18,2 пациенто-лет), а также отдельных исходов: смертности от всех причин, сердечно-сосудистой смертности и ТЭО. При этом в отношении конечных точек безопасности эндоваскулярная изоляция УЛП не уступала отсутствию профилактики ТЭО: не было получено статистически значимых отличий в частоте достижения ККТ безопасности, а также в частоте крупных кровотечений и геморрагического инсульта. Кроме того, эндоваскулярная изоляция УЛП являлась независимым предиктором прогноз-определяющих негативных исходов в многофакторной модели, включившей также наличие ОНМК в анамнезе, высокий риск ТЭО и высокий индекс коморбидности Чарльсона, где отношение рисков в случае имплантации окклюдера при сопоставлении с отсутствием профилактики ТЭО составило 0,347 (ДИ 0,134-0,897; $p = 0,029$).

Таким образом, наше исследование показало высокую эффективность и безопасность применения эндоваскулярной изоляции УЛП у пациентов, которым невозможно назначить длительное применение антикоагулянтов и преимущество такой стратегии перед отсутствием профилактики ТЭО. Вероятно, в дальнейшем можно ожидать повышение класса доказательности установки окклюдера УЛП для пациентов с противопоказаниями в антикоагулянтной терапии.

5.12 Методы профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов без противопоказаний к приему антикоагулянтов

Как было упомянуто ранее, в настоящий момент эндоваскулярная изоляция УЛП нашла своё отражение в международных клинических рекомендациях только в случае наличия абсолютных противопоказаний к антикоагулянтной терапии. При этом отсутствие абсолютных противопоказаний к АК не во всех случаях позволяет обеспечить постоянный пожизненный приём препарата. Частыми проблемами в профилактике ТЭО при ФП являются отказ пациентов от длительного приёма антикоагулянтов и низкая приверженность к терапии, например, при наличии рецидивирующих малых кровотечений, других нежелательных реакций или особенностях образа жизни, препятствующих регулярному приёму препарата. При этом известно, что низкая приверженность к АК при ФП приводит к повышению риска ТЭО [16]. В настоящий момент такое показание к имплантации окклюдера УЛП упоминается только в консенсусом документе Европейских ассоциаций Ритма сердца и Чрескожных вмешательств (EHRA/EAPCI) [66]. Возможность эндоваскулярной изоляции УЛП в данной клинической ситуации нашла отражение в многоцентровом немецком регистре LAARGE, где среди 641 пациента, которым была выполнена эндоваскулярная изоляция УЛП, в 21% случаев решение о выполнении вмешательства было связано именно с отказом пациентов от длительного приема антикоагулянтов. Частота развития ТЭО в данной группе пациентов за год наблюдения составила 1,6% [42], что не превышает данный показатель при проведении стандартной антикоагулянтной терапии [111].

Причины, по которым эндоваскулярная изоляция УЛП не является первой линией профилактики ТЭО у пациентов с ФП, могут включать инвазивность операции и возможные осложнения, а также возможность тромбообразования на поверхности окклюдеров, что может потенциально снижать эффективность установки окклюдера по сравнению с антикоагулянтной терапией. Так, по данным мета-анализа 2018 года, включившего 66 исследований различными типами окклюдеров, частота тромбоза устройства составила 3,8% [26]. А по данным регистра EUROС-DRT тромбоз окклюдера был ассоциирован со значительным повышением риска ТЭО у пациентов после имплантации окклюдера УЛП [140]. Однако можно ожидать, что накопление опыта вмешательств, совершенствование техники процедуры и применение современных моделей окклюдеров постепенно нивелирует данные недостатки эндоваскулярной изоляции УЛП по сравнению с антикоагулянтной терапией.

Таким образом, основной целью данной части исследования стала проверка гипотезы о возможности применения эндоваскулярной изоляции УЛП в качестве альтернативы АКТ у пациентов, отказывающихся от назначенного лечения.

Сравнение эффективности и безопасности эндоваскулярной изоляции УЛП и антикоагулянтной терапии было проведено в трех основных РКИ: PROTECT-AF, PREVAIL и PRAGUE-17 [63, 75, 117, 129], каждое из которых имеет ряд ограничений. Так, исследования PROTECT-AF и PREVAIL сравнивали применение варфарина с установкой окклюдеров Watchman и не включали ПОАК и более современные модели окклюдеров, в связи с чем их результаты нельзя в полной мере экстраполировать на современную клиническую практику. Кроме того, ввиду применения в этих исследованиях шкалы CHADS₂, а не CHA₂DS₂-VASc, не представляется возможным корректно сопоставить ишемические риски в данных РКИ и в нашем исследовании, однако, можно предположить, что в PROTECT-AF включены пациенты с относительно низкими ишемическими рисками, что не соответствует общей когорте пациентов с ФП. Данные мета-анализа двух данных исследований продемонстрировали тенденцию к большей частоте развития ИИ в группе Watchman (ОР 1,71; p = 0,08), в то же время группа

имплантации устройства имела статистически значимое преимущество в отношении смертности от всех причин (ОР 0,73; $p = 0,035$), больших кровотечений, не ассоциированных с процедурой (ОР 0,48; $p < 0,01$), и геморрагического инсульта (ОР 0,20; $p < 0,01$) [76].

Более актуальным в настоящий момент является исследование PRAGUE-17, в котором эндоваскулярное закрытие УЛП (окклюдером Watchman, Watchman-FLX или Amulet) сравнивалось с ПОАК (в 95% случаев – апиксабаном) в группе пациентов высокого риска (CHA₂DS₂-VASc: $4,7 \pm 1,5$) с ФП [117]. В данной работе эндоваскулярная изоляция УЛП не уступала медикаментозной профилактике с применением ПОАК в отношении первичной конечной точки (кардиоэмболические осложнения, сердечно-сосудистая смертность и кровотечения), частоты ТЭО, клинически значимых кровотечений и сердечно-сосудистой смертности. При этом отмечалась тенденция к преимуществу окклюдера перед ПОАК в отношении частоты кровотечений (ОР 0,53; $p = 0,07$). Данное исследование, тем не менее, также имеет ограничения: в него были включены пациенты с большим кровотечением (с необходимостью госпитализации или хирургического лечения) или инсультом в анамнезе, а также пациенты с одновременно высоким риском ТЭО и кровотечений: CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 и HAS-BLED > 2 , что не соответствует общей когорте пациентов с ФП, которым показана профилактика ТЭО. Кроме того, значительное преобладание апиксабана в данном исследовании также не позволяет экстраполировать его результаты на другие ПОАК. В наше исследование были включены пациенты с высоким риском ТЭО (медиана балла по шкале CHA₂DS₂-VASc составила 4 в группах окклюдера и варфарина и 3 в группе ПОАК). При этом геморрагические риски были значимо выше в группе окклюдера – 3 против 1-2 баллов по шкале HAS-BLED, значимо большая частота кровотечений и инсульта в анамнезе. Данные отличия связаны с тем, что пациенты, перенесшие кровотечения, склонны отказываться от приёма антикоагулянтов из-за страха рецидивов.

Мета-анализ PROTECT-AF, PREVAIL и PRAGUE-17 подтвердил, что эндоваскулярная изоляция УЛП не уступает антикоагулянтной терапии в

эффективности профилактики ТЭО и может иметь преимущество в безопасности: была продемонстрирована меньшая частота геморрагического инсульта, кровотечений, сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин [130]. Снижение смертности отмечалось в основном при сравнении с варфарином и было ассоциировано со снижением риска геморрагического инсульта.

Также для пациентов без противопоказаний к антикоагулянтам запланирован ряд новых РКИ [137]:

- OPTION – Watchman FLX против ОАК после абляции легочных вен;
- CHAMPION-AF – Watchman FLX против ПОАК;
- CATALYST – Amulet против ПОАК.

В нашем исследовании впервые было продемонстрировано, что имплантация окклюдера не только не уступает антикоагулянтной терапии в эффективности профилактики ТЭО, но также может иметь преимущества в случае применения варфарина. Нами было получена тенденция к преимуществу эндоваскулярной изоляции УЛП по сравнению с варфарином и ПОАК в отношении кумулятивной частоты достижения ККТ эффективности, включившей в себя смертность от всех причин и кардиоэмболические события, в группе окклюдера (2,4 пациенто-лет в группе окклюдера против 3,8 и 4,1 соответственно в группах ПОАК и варфарина). Кроме того, была продемонстрирована тенденция к преимуществу имплантации окклюдера перед варфарином в отношении прогноз-определяющих негативных исходов и перед всеми типами антикоагулянтной терапии в отношении смертности от всех причин. При этом частота кардиоэмболических событий и кровотечений в группе окклюдера в нашей работе согласуется с данными литературы [7, 148]. При этом в отношении всех конечных точек не было получено статистически значимой разницы между варфарином и ПОАК, хотя по данным мета-анализа крупных РКИ ПОАК имеют преимущества в отношении как эффективности, так и безопасности [48]. Вероятно, отсутствие значимых отличий в нашем исследовании связано с небольшим объёмом выборки. В многофакторном анализе назначение варфарина при сопоставлении с имплантацией окклюдера УЛП достоверно ассоциировалось с повышением риска прогноз-определяющих негативных исходов (ОР 3,11 [95%

ДИ 1,09-8,98]; $p = 0,035$), а при назначении ПОАК при сопоставлении с окклюдером УЛП достоверного изменения риска не отмечалось (ОР 2,57 [95% ДИ 0,90-7,39]; $p = 0,079$).

Важно отметить, что ряд последних публикаций подтверждает важность накопленного опыта оператора и центра в результатах эндоваскулярной изоляции УЛП. Так, данные регистра EWOLUTION отличаются высокой частотой успешной имплантации окклюдера, которая составила 98,5% и низкой частотой серьёзных нежелательных событий (2,8% в течение 7 дней после процедуры) [41]. Данные показатели, как и наши данные, превосходят результаты описанных ранее РКИ. Таким образом, наше исследование является актуальным в эпоху значительного мирового опыта эндоваскулярной изоляции УЛП и наличия современных моделей окклюдеров. Данный аспект может быть одной из причин получения нами статистически значимого преимущества эндоваскулярной изоляции УЛП, в отличие от описанных ранее исследований.

Мы считаем важным упомянуть также многоцентровой регистр, посвящённый эндоваскулярной изоляции УЛП с применением устройства Amplatzer Cardiac Plug, учитывая, что данный окклюдер недостаточно широко представлен в упомянутых РКИ [150]. В данных регистра обращает на себя внимание низкая частота геморрагических осложнений. Так, в группе пациентов, не получавших антитромботическую терапию, кроме ацетилсалициловой кислоты, частота больших кровотечений составила 1,33% при ожидаемой частоте, рассчитанной по шкале HAS-BLED, 5,3%. Таким образом, эндоваскулярная изоляция УЛП современными окклюдирующими устройствами при достаточно высокой эффективности профилактики кардиоэмболических осложнений позволяет снизить интенсивность антитромботической терапии, что приводит к уменьшению риска геморрагических осложнений. В нашем исследовании частота крупных кровотечений несколько выше – 6,5% (или 3,6 на 100 пациенто-лет) при ожидаемом показателе по шкале HAS-BLED 3,7 на 100 пациенто-лет. Также нами не было получено статистически значимого преимущества имплантации окклюдера перед антикоагулянтной терапией в отношении ККТ безопасности и

частоты кровотечений. Вероятнее всего, такие результаты связаны с двумя основными причинами. Во-первых, ряду пациентов назначалась комбинированная антитромботическая терапия различной продолжительности, что приводит к повышению геморрагических рисков. Во-вторых, группа окклюдера характеризовалась исходно более высокими геморрагическими рисками при сопоставлении с группами варфарина и ПОАК.

Таким образом, в данном исследовании было изучено применение окклюдеров УЛП в качестве альтернативы ОАК при отказе пациента от данной терапии. В результате было продемонстрировано значимое преимущество имплантации окклюдера УЛП перед варфарином и отсутствие статистически значимых различий при сопоставлении с ПОАК по кумулятивной частоте прогноз-определяющих негативных исходов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных данных в условиях реальной отечественной клинической практики была продемонстрирована эффективность и безопасность метода эндоваскулярной механической изоляции УЛП в раннем и в отдаленном периодах наблюдения.

При отдельном сравнительном анализе стратегий профилактики ТЭО у пациентов как с наличием противопоказаний к длительному приему ОАК, так и без противопоказаний, имплантация окклюдеров УЛП продемонстрировала практическую применимость. Данная стратегия однозначно превосходит отсутствие профилактики ТЭО у пациентов с противопоказаниями к ОАК, а также может безопасно использоваться у пациентов, отказывающихся от приема антикоагулянтов.

При оптимальном персонализированном протоколе предоперационной подготовки, выборе анестезиологического пособия и послеоперационном выборе режима АТТ эндоваскулярное закрытие УЛП демонстрирует максимальный технический и процедурный успех и минимальную вероятность значимых осложнений.

Таким образом, эндоваскулярная механическая изоляция УЛП может быть рассмотрена наравне с другими методами профилактики ТЭО, в том числе с системной антикоагуляцией, при наличии соответствующего клинического профиля пациента с индивидуальным учетом риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений, наличия противопоказаний к ОАК, сопутствующих заболеваний, уровня приверженности, а также желания самого пациента.

ВЫВОДЫ

1. Эндоваскулярная изоляция ушка левого предсердия с помощью окклюдеров Watchman и Amplatzer Amulet продемонстрировала безопасность в раннем послеоперационном периоде. Показатель технического успеха составил 97,5%, процедурного успеха – 90,0%.

2. Значимым отдаленным осложнением имплантации окклюдера ушка левого предсердия оказался тромбоз поверхности окклюдера с частотой событий 4,4 случая на 100 пациенто-лет. Степень спонтанного эхоконтрастирования при первичной чреспищеводной эхокардиографии (ОР 9,09 [95% ДИ 1,36-60,58]; $p = 0,023$), а также наличие раннего параокклюдерного кровотока (ОР 6,13 [95% ДИ 2,53-14,86]; $p < 0,001$) позволяет прогнозировать развитие тромбоза поверхности окклюдера в отдаленном периоде.

3. Проведение мультиспиральной компьютерной томографии в дополнение к чреспищеводной эхокардиографии в рамках предоперационной визуализации снижает вероятность развития раннего умеренного параокклюдерного кровотока ($p = 0,043$), несовпадения рассчитанного и фактического размера устройства ($p = 0,030$) и длительность вмешательства ($p < 0,001$), однако, повышает потребность в использовании контрастного вещества ($p < 0,001$).

4. Анестезиологическое пособие методом умеренной внутривенной седации показало применимость в реальной клинической практике: потребность в конверсии до общей анестезии составила 13% (3/23). Также была продемонстрирована безопасность данного метода в отношении непосредственных осложнений анестезии (6% в когорте общей анестезии против 0% в когорте внутривенной седации).

5. Окклюдеры ушка левого предсердия Watchman и Amplatzer Amulet продемонстрировали сопоставимый профиль эффективности и безопасности.

6. После имплантации окклюдеров ушка левого предсердия типа Watchman применение в составе послеоперационной антитромботической терапии

прямых оральных антикоагулянтов ассоциировалось со снижением риска прогноз-определяющих негативных исходов при сопоставлении как с варфарином (ОР 9,06 [95% ДИ 2,09-29,28]; $p = 0,003$), так и с двойной антитромбоцитарной терапией (ОР 5,47 [95% ДИ 1,36-22,10]; $p = 0,017$).

7. Несмотря на постоянное амбулаторное наблюдение, 11,1% пациентов в группе прямых оральных антикоагулянтов и 27% пациентов в группе варфарина перестали принимать антикоагулянтную терапию к концу трехлетнего периода наблюдения.

8. У пациентов с противопоказаниями к продленной антикоагулянтной терапии имплантация окклюдера достоверно ассоциировалась со снижением риска прогноз-определяющих негативных исходов при сопоставлении с отсутствием профилактики тромбоэмболических осложнений (ОР 0,35 [95% ДИ 0,13-0,90]; $p = 0,029$).

9. У пациентов без противопоказаний к приему антикоагулянтов прием варфарина сопровождался большим риском прогноз-определяющих негативных исходов при сопоставлении с имплантацией окклюдера ушка левого предсердия (ОР 3,11 [95% ДИ 1,09-8,98]; $p = 0,035$). Статистически значимых различий риска неблагоприятных событий между группами прямых оральных антикоагулянтов и окклюдера ушка левого предсердия выявлено не было (ОР 2,57 [95% ДИ 0,90-7,39]; $p = 0,079$).

10. Эндovasкулярная механическая изоляция ушка левого предсердия как не оказывала неблагоприятного воздействия на течение хронической сердечной недостаточности в отношении частоты декомпенсаций, госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и повышения функционального класса по NYHA у пациентов с исходным наличием данного заболевания, так и не ассоциировалась с развитием хронической сердечной недостаточности *de novo*.

11. За трехлетний период наблюдения была выявлена связь между имплантацией окклюдера ушка левого предсердия и прогрессированием фибрилляции предсердий из пароксизмальной в постоянную или длительно персистирующую форму (ОР 17,27 [95% ДИ 1,51-198,1]; $p = 0,022$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с ФП и абсолютными противопоказаниями к продленному приему ОАК следует имплантировать окклюдер УЛП для снижения риска неблагоприятных событий.

2. При отказе пациента от приема ОАК, а также при наличии неудовлетворительной приверженности к данным препаратам следует рассмотреть эндоваскулярную окклюзию ушка левого предсердия для предотвращения тромбоэмболических осложнений.

3. В клинической практике применение Amplatzer Amulet и Watchman равнозначно, и данные окклюдеры могут применяться наравне с учетом предписанных производителем особенностей подходящей анатомии УЛП пациента.

4. В рамках послеоперационной АТТ после имплантации окклюдера типа Watchman предпочтительно назначение схем с ПОАК в сравнении со схемами с варфарином или ДАТТ при отсутствии у пациента противопоказаний к кратковременному приему ОАК.

5. У пациентов с наличием предикторов тромбоза поверхности окклюдера (ИМ или ХСН в анамнезе, высокая степень СЭК в УЛП при предоперационном обследовании, ПОК в раннем послеоперационном периоде) следует рассмотреть усиленные схемы послеоперационной АТТ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АВК – антагонисты витамина К
АГ – артериальная гипертензия
АК – антикоагулянты
АКТ – антикоагулянтная терапия
АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II
АТТ – антитромботическая терапия
БА – бронхиальная астма
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия
ДИ – доверительный интервал
ЕОК – Европейское Общество Кардиологов
ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИИ – ишемический инсульт
ИКР – интерквартильный размах
ИМ – инфаркт миокарда
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ – индекс массы тела
ИОЛП – индекс объема левого предсердия
КДР – конечно-диастолический размер
КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое почечное повреждение
ККТ – комбинированная конечная точка
КТ – компьютерная томография
КШ – коронарное шунтирование
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
МКР – минералкортикоидные рецепторы
МНО – международное нормализованное отношение
МПП – межпредсердная перегородка
МРТ – магнитно-резонансная томография
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
ОА – общая анестезия
ОАК – оральные антикоагулянты
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОПП – острое почечное повреждение
ОР – отношение рисков
ОШ – отношение шансов

ПКТ – первичная конечная точка
ПОАК – прямые оральные антикоагулянты
ПОК – параокклюдерный кровоток
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
РР – разность рисков
СД – сахарный диабет
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СН – сердечная недостаточность
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СЭ – системная эмболия
СЭК - спонтанное эхоконтрастирование
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ТЭО – тромбоэмболические осложнения
УЗИ – ультразвуковое исследование
УЛП – ушко левого предсердия
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ФП – фибрилляция предсердий
ФР – фактор риска
ХБП – хроническая болезнь почек
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса
ЦНС – центральная нервная система
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЧПЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография
ЩЖ – щитовидная железа
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
ЭхоКГ – эхокардиография
АСР – Amplatzer Cardiac Plug
BNP – brain natriuretic peptide – мозговой натрийуретический пептид
FDA – Food and Drug Administration - Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов
Me – median – медиана
NT-proBNP – N-концевой натрийуретический пептид
TTR – targeted therapeutic range – целевой терапевтический диапазон

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аль-Айюби Р. Н. Эндovasкулярная профилактика тромбоэмболий при фибрилляции предсердий / Р.Н. Аль-Айюби, Е.В. Меркулов, А.С. Терещенко и др. // Атеротромбоз. – 2018. - № 2. – С.104-114.
2. Аракелян М. Г. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 / М.Г. Аракелян, Л.А. Бокерия, Е.Ю. Васильева и др. // Российский кардиологический журнал. – 2021. – №26 (7). – С.4594.
3. Ардашев А. В. Клиническая аритмология. 2-е издание / А.В. Ардашев // ИД "МЕДПРАКТИКА-М". – 2021. – Том 1. – С.526.
4. Гаглоева Д. А. Предварительные результаты проспективного рандомизированного исследования, сравнивающего эффективность и безопасность рефраклона и амиодарона при проведении кардиоверсии у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией и трепетанием предсердий / Д.А. Гаглоева, Х.М. Дзаурова, М.А. Зельберг и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – №4 (22). – С.18-25.
5. Гучаев Р. В. Клинический случай возобновления антикоагулянтной терапии после имплантации окклюдера ушка левого предсердия amplatzer cardiac plug / Р.В. Гучаев, Д.В. Певзнер, Е.В. Меркулов и др. // Атеротромбоз. – 2019. – №1. – С.82-91.
6. Гучаев Р. В. Эндovasкулярные методы закрытия ушка левого предсердия у больных с неклапанной формой мерцательной аритмии для профилактики инсульта / Р.В. Гучаев, Д.В. Певзнер, Е.В. Меркулов и др. // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2018. – № 99 (2). – С.108-114.
7. Давтян К. В. Эффективность профилактики ишемического инсульта у пациентов с имплантированным окклюдирующим устройством ушка левого предсердия. Результаты пятилетнего наблюдения / К.В. Давтян, А.А. Калемберг,

- Г.Ю. Симонян и др. // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 7. – С.16-20.
8. Кропачева Е. С. Внутрисердечный тромбоз: частота, факторы риска и место пероральных антикоагулянтов в лечении / Е.С. Кропачева // Атеротромбоз. – 2020. – № 1. С.134-152.
9. Лукина Ю. В. Основные факторы приверженности к приему оральных антикоагулянтов и ее динамика у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в рамках амбулаторного регистра: результаты исследования АНТЕЙ / Ю.В. Лукина, Н.П. Кутищенко, С.Н. Толпыгина и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – № 5 (19). – С.2680.
10. Меркулов Е. В. Осложнения катетерной абляции у пациента с фибрилляцией предсердий: стеноз всех легочных вен. Особенности эндоваскулярного лечения / Е.В. Меркулов, О.В. Сапельников, Э.Е. Власова и др. // Кардиология. – 2019. – № 5 (59). – С.92-96.
11. Певзнер Д. В. Влияние окклюзии придатка левого предсердия на контроль ритма при фибрилляции предсердий: проспективное когортное исследование / Д.В. Певзнер // Кардиологический вестник. – 2022. – № 2 (17). – С.73.
12. Певзнер Д. В. Значение мультиспиральной компьютерной томографии сердца при эндоваскулярной изоляции ушка левого предсердия / Д.В. Певзнер, Э.А. Аветисян, И.А. Меркулова и др. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. - 2022. - № 1 (15). - С.46-51.
13. Певзнер Д. В. Использование различных типов окклюдеров для эндоваскулярной гемодинамической изоляции ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий / Д.В. Певзнер, Е.В. Меркулов, Г.К. Арутюнян и др. // Вестник аритмологии. – 2021. – № 3 (28). – С.45–54.
14. Певзнер Д. В. Особенности течения хронической сердечной недостаточности у пациентов с фибрилляцией предсердий: роль эндоваскулярной окклюзии ушка

левого предсердия / Д.В. Певзнер, Н.С. Кострица, И.А. Меркулова и др. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2023. - № 4 (19).

15. Певзнер Д. В. Профилактика кардиоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий: сопоставление эффективности и безопасности эндоваскулярной изоляции ушка левого предсердия и оральных антикоагулянтов / Д.В. Певзнер, Н.С. Кострица, А.К. Алиева и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2022. – № 4 (18). – С.439-448.

16. Певзнер Д. В. Сравнение вариантов анестезиологического обеспечения имплантации окклюдера ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий / Д.В. Певзнер, И.А. Меркулова, А.К. Алиева и др. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – № 5 (18). – С.30-39.

17. Певзнер Д. В. Тромбоз окклюдера после эндоваскулярной изоляции ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий: проспективное наблюдение / Д.В. Певзнер, Ю.А. Омаров, И.А. Меркулова и др. // Вестник аритмологии. – 2023. – № 2 (30). – С.51–58.

18. Певзнер Д. В. Факторы, определяющие приверженность к антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий / Д.В. Певзнер, Н.С. Кострица, Л.М. Галаева др. // Российский кардиологический журнал. – 2023. – № 5 (28). – С.5418.

19. Певзнер Д. В. Эффективность и безопасность имплантации окклюдирующих устройств ушка левого предсердия у больных с фибрилляцией предсердий и высоким тромбоэмболическим и геморрагическим риском / Д.В. Певзнер, А.А. Семенова, Н.С. Кострица и др. // Российский кардиологический журнал. - 2022. - № 8 (27). - С.5182.

20. Певзнер Д. В. Эффективность и безопасность различных режимов антитромботической терапии после имплантации окклюдера ушка левого

предсердия / Д.В. Певзнер, Ю.К. Рытова, И.А. Меркулова, Е.В. Меркулов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – № 8 (21). – С.3353.

21. Самко А. Н. Первый опыт применения рентгеноэндоваскулярного закрытия ушка левого предсердия у больных с мерцательной аритмией с помощью Amplatzer Cardiac Plug / А.Н. Самко, Е.В. Меркулов, Д.В. Певзнер и др. // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2013. – № 1. – С.11–14.

22. Самко А. Н. Эндоваскулярное закрытие ушка левого предсердия у больных с мерцательной аритмией: обзор современных данных и собственный опыт применения / А.Н. Самко, Е.В. Меркулов, В.М. Миронов и др. // Кардиология. – 2013. – № 4 (53). – С.88–92.

23. Терещенко С. Н. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / С.Н. Терещенко, А.С. Галявич, Т.М. Ускач и др. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 11 (25). – С.311–374.

24. Agasthi P. Catheter management of left atrial appendage closure devices / P. Agasthi, R. Arsanjani // StatPearls Publishing. – 2023.

25. Al-Kassou B. A comparison of two-dimensional and real-time 3D transoesophageal echocardiography and angiography for assessing the left atrial appendage anatomy for sizing a left atrial appendage occlusion system: impact of volume loading / B. Al-Kassou, A. Tzikas, F. Stock и др.// EuroIntervention. – 2017. – № 17 (12). – С.2083–2091.

26. Alkhouli M. Incidence and clinical impact of device-related thrombus following percutaneous left atrial appendage occlusion: a meta-analysis / M. Alkhouli, T. Busu, K. Shah и др. // JACC: Clinical Electrophysiology. – 2018. – № 12 (4). С.1629–1637.

27. Alkhouli M. Clinical impact of residual leaks following left atrial appendage occlusion: insights from the NCDR LAAO registry / M. Alkhouli, C. Du, A. Killu и др. // Clinical Electrophysiology. – 2022. – № 6 (8). – С.766–778.

28. Altszuler D. Left atrial occlusion device implantation: the role of the echocardiographer / D. Altszuler, A.F. Vainrib, D.G. Bamira и др. // *Current cardiology reports*. – 2019. – № 7 (21). – С.66.
29. Aminian A. Incidence, characterization, and clinical impact of device-related thrombus following left atrial appendage occlusion in the prospective global AMPLATZER Amulet observational study / A. Aminian, B. Schmidt, P. Mazzone и др. // *JACC: Cardiovascular Interventions*. – 2019. – № 11 (12). – С.1003–1014.
30. Arquizan C. Simultaneous supratentorial multiple cerebral infarctions / C. Arquizan, C. Lamy, J. Mas // *Revue Neurologique*. – 1997. – № 12 (153). – С.748–753.
31. Ayati M. Pulmonary vein compression after implantation of a left atrial appendage occluder: presentation and discussion of a case / M. Ayati, F. Ouyang, K.H. Kuck // *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*. – 2014. – № 4 (14). – С.194–198.
32. Banerjee A. Adherence and persistence to direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: a population-based study / A. Banerjee, V. Benedetto, P. Gichuru и др. // *Heart*. – 2020. – № 2 (106). – С.119–126.
33. Bassand J. P. Bleeding and related mortality with NOACs and VKAs in newly diagnosed atrial fibrillation: results from the GARFIELD-AF registry / J.P. Bassand, S. Virdone, M. Badoz и др. // *Blood Advances*. – 2021. – № 4 (5). – С.1081–1091.
34. Basu Ray I. Meta-analysis comparing Watchman™ and Amplatzer Devices for stroke prevention in atrial fibrillation / I. Basu Ray, D. Khanra, S. Shah и др. // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2020. – №7. – С.89.
35. Benjamin E. J. Heart disease and stroke statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association / E.J. Benjamin, P. Muntner, A. Alonso и др. // *Circulation*. – 2019. – № 10 (139). – С.e56-e528.
36. Bergmann M.W. Safety and efficacy of early anticoagulation drug regimens after WATCHMAN left atrial appendage closure: three-month data from the EWOLUTION

prospective, multicentre, monitored international WATCHMAN LAA closure registry / M.W. Bergmann, T.R. Betts, H. Sievert и др. // EuroIntervention. – 2017. – № 7 (13). – С.877–884.

37. Berrebi A. Early anterior mitral valve leaflet mechanical erosion following left atrial appendage occluder implantation / A. Berrebi, F.A. Sebag, C. Diakov, N. Amabile // JACC: Cardiovascular Interventions. – 2017. – № 16 (10). – С.1708–1709.

38. Berti S. Left atrial appendage closure using AMPLATZER™ devices: A large, multicenter, Italian registry / S. Berti, G. Santoro, E. Brscic и др. // International Journal of Cardiology. – 2017. – №248. – С.103–107.

39. Blackshear J. L. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation / J.L. Blackshear, J.A. Odell // The Annals of Thoracic Surgery. – 1996. – № 2 (61). – С.755–759.

40. Boersma L. V. 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 / L.V. Boersma, H. Ince, S. Kische и др. // Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. – 2019. – № 4 (12). – С.e006841.

41. Boersma L. V. Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry / Boersma L.V., B. Schmidt, T.R. Betts и др. // European Heart Journal. – 2016. – № 31 (37). – С.2465–2474.

42. Brachmann J. Interventional occlusion of left atrial appendage in patients with atrial fibrillation. Acute and long-term outcome of occluder implantation in the LAARGE Registry / J. Brachmann, T. Lewalter, I. Akin и др. // Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology: an international journal of arrhythmias and pacing. – 2020. – № 3 (58). – С.273–280.

43. Brown J. D. Adherence to rivaroxaban, dabigatran, and apixaban for stroke prevention in incident, treatment-naïve nonvalvular atrial fibrillation / J.D. Brown, A.R. Shewale, J.C. Talbert // *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. – 2016. – № 11 (22). – С.1319–1329.
44. Brunner-La Rocca H. P. Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects / H.P. Brunner-La Rocca, D.M. Kaye, R.L. Woods и др. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2001. – № 5 (37). – С.1221–1227.
45. Budge L. P. Analysis of in vivo left atrial appendage morphology in patients with atrial fibrillation: a direct comparison of transesophageal echocardiography, planar cardiac CT, and segmented three-dimensional cardiac CT / L.P. Budge, K.M. Shaffer, J.R. Lake и др. // *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*. – 2008. – № 2 (23). – С.87–93.
46. Cabrera J. A. The architecture of the left lateral atrial wall: a particular anatomic region with implications for ablation of atrial fibrillation / J.A. Cabrera, S.Y. Ho, V. Climent, D. Sánchez-Quintana // *European Heart Journal*. – 2008. – № 3 (29). – С.356–362.
47. Cabrera J. A. Left atrial appendage: anatomy and imaging landmarks pertinent to percutaneous transcatheter occlusion / J.A. Cabrera, F. Saremi, D. Sánchez-Quintana // *Heart (British Cardiac Society)*. – 2014. – № 20 (100). – С.1636–1650.
48. Carnicelli A. P. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: Patient-Level Network Meta-Analyses of Randomized Clinical Trials With Interaction Testing by Age and Sex / A.P. Carnicelli, H. Hong, S.J. Connolly и др. // *Circulation*. – 2022. – № 4 (145). – С.242–255.
49. Chaudri N. A. Adherence to long-term therapies evidence for action World Health Organization (WHO) 2003 / N.A. Chaudri // *Annals of Saudi Medicine*. – 2004. – № 3 (24). – С.221–222.

50. Chen P. T. Anticoagulation adherence and its associated factors in patients with atrial fibrillation: a cross-sectional study / P.T. Chen, T.J. Wang, M.H. Hsieh и др. // *BMJ Open*. – 2019. – № 9 (9). – С.e029974.
51. Chen R. Assessment of left atrial appendage morphology and function in patients with non-valvular paroxysmal atrial fibrillation with different rhythms using real-time 3D transesophageal echocardiography / R. Chen, X. Wu, H. Jin и др. // *Ultrasound in Medicine & Biology*. – 2016. – № 1 (42). – С.118–124.
52. Chung S. C. Atrial fibrillation epidemiology, disparity and healthcare contacts: a population-wide study of 5.6 million individuals / S.C. Chung, R. Sofat, D. Acosta-Mena и др. // *The Lancet Regional Health. Europe*. – 2021. – С.100157.
53. Connolly S. J. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation / S.J. Connolly, M.D. Ezekowitz, S. Yusuf и др. // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – № 12 (361). – С.1139–1151.
54. Cruz-Gonzalez I. Brain natriuretic peptide levels variation after left atrial appendage occlusion: BNP and Left Atrial Appendage Occlusion / I. Cruz-Gonzalez, J. Palazuelos Molinero, M. Valenzuela и др. // *Catheterization and Cardiovascular Interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. – 2016. – № 1 (87). – С.E39–E43.
55. Cruz-Gonzalez I. Recurrent syncope after left atrial appendage occlusion: Syncope after LAA Occlusion / I. Cruz-Gonzalez, J.A. Perez-Rivera, A. Bethencourt // *Catheterization and Cardiovascular Interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. – 2015. – № 2 (85). – С.E58–E62.
56. Dahal K. Stroke, major bleeding, and mortality outcomes in warfarin users with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a meta-analysis of observational studies / K. Dahal, S. Kunwar, J. Rijal и др. // *Chest*. – 2016. – № 4 (149). – С.951–959.
57. DeSimone C. V. A review of the relevant embryology, pathohistology, and anatomy of the left atrial appendage for the invasive cardiac electrophysiologist / C.V.

DeSimone, B.G. Prakriti, J. Tri и др. // Journal of atrial fibrillation. – 2015. – № 2 (8). – С.1129.

58. Di Biase L. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study / L. Di Biase, P. Santangeli, M. Anselmino и др. // Journal of the American College of Cardiology. – 2012. – № 6 (60). – С.531–538.

59. Diener H. C. Percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation / H.C. Diener, U. Landmesser // Future Neurology. – 2020. – № 3 (15). – С.FNL48.

60. Dukkipati S. R. Device-related thrombus after left atrial appendage closure: incidence, predictors, and outcomes / S.R. Dukkipati, S. Kar, D.R. Holmes и др. // Circulation. – 2018. – № 9 (138). – С.874–885.

61. Emren S. V. Drug Adherence in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Turkey: NOAC-TR / S.V. Emren, O. Şenöz, M. Bilgin // Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. – 2018. – № 3 (24). – С.525–531.

62. Engdahl J. Stepwise Screening of Atrial Fibrillation in a 75-Year-Old Population: Implications for Stroke Prevention / J. Engdahl, L. Andersson, M. Mirskaya, M. Rosenqvist // Circulation. – 2013. – № 8 (127). – С.930–937.

63. Fountain R. B. The PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTion in Patients with Atrial Fibrillation) Trial / R.B. Fountain, D.R. Holmes, K. Chandrasekaran и др. // American Heart Journal. – 2006. – № 5 (151). – С.956–961.

64. Freeman J. V. The NCDR left atrial appendage occlusion registry / J.V. Freeman, P. Varosy, M.J. Price и др. // Journal of the American College of Cardiology. – 2020. – № 13 (75). – С.1503–1518.

65. Freitas-Ferraz A. B. Safety of Transesophageal Echocardiography to Guide Structural Cardiac Interventions / A.B. Freitas-Ferraz, M. Bernier, R. Vaillancourt и др. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – № 25 (75). – С.3164–3173.
66. Glikson M. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion – an update / M. Glikson, R. Wolff, G. Hindricks и др. // *EP Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. – 2020. – № 2 (22). – С.184.
67. Go A. S. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults: National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study / A.S. Go, E.M. Hylek, K.A. Phillips и др. // *JAMA*. – 2001. – № 18 (285). – С.2370.
68. Goitein O. Printed MDCT 3D models for prediction of left atrial appendage (LAA) occluder device size: a feasibility study / O. Goitein, N. Fink, V. Guetta и др. // *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. – 2017. – № 9 (13). – С.e1076–e1079.
69. Granger C. B. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation / C.B. Granger, G.H. Alexander, J.J. McMurray и др. // *New England Journal of Medicine*. – 2011. – № 11 (365). – С.981–992.
70. Granier M. Occurrence of Incomplete Endothelialization Causing Residual Permeability After Left Atrial Appendage Closure / M. Granier, G. Laugaudin, F. Massin и др. // *The Journal of Invasive Cardiology*. – 2018. – № 7 (30). – С.245–250.
71. Habert J. S. Minimizing bleeding risk in patients receiving direct oral anticoagulants for stroke prevention / J.S. Habert // *International Journal of General Medicine*. – 2016. – С.337–347.

72. Hart R. G. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis / R.G. Hart, O. Benavente, R. McBride, L.A. Pearce // *Annals of Internal Medicine*. – 1999. – № 7 (131). – С.492-501.
73. Hart R. G. Intracranial Hemorrhage in Atrial Fibrillation Patients During Anticoagulation With Warfarin or Dabigatran: The RE-LY Trial / R.G. Hart, H.C. Diener, S. Yang и др. // *Stroke*. – 2012. – № 6 (43). – С.1511–1517.
74. Hindricks G. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for 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 / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres и др. // *European Heart Journal*. – 2021. – № 5 (42). – С.373–498.
75. Holmes D. R. Jr. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial / D.R.Jr. Holmes, S. Kas, M.J. Price и др. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – № 1 (64). – С.1–12.
76. Holmes D. R. Jr. Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: a patient-level meta-analysis / D.R.Jr. Holmes, S.K. Doshi, S. Kar и др. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2015. – № 24 (65). – С.2614–2623.
77. Holmes D. R. Jr. Long-term safety and efficacy in continued access left atrial appendage closure registries / D.R.Jr. Holmes, V.Y. Reddy, N.T. Gordon и др. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – № 23 (74). – С.2878–2889.
78. Holmes D. R. Jr. Left atrial appendage occlusion / D.R.Jr. Holmes, K. Korsholm, J. Rodés-Cabau и др. // *EuroIntervention*. – 2023. – № 13 (18). – С.e1038–e1065.

79. Hsu J. C. Oral Anticoagulant Therapy Prescription in Patients With Atrial Fibrillation Across the Spectrum of Stroke Risk: Insights From the NCDR PINNACLE Registry / J.C. Hsu, T.M. Maddox, K.F. Kennedy и др. // *JAMA Cardiology*. – 2016. – № 1 (1). – С.55.
80. Hwang J. NOAC Adherence of Patients with Atrial Fibrillation in the Real World: Dosing Frequency Matters? / J. Hwang, S. Han, H.J. Bae и др. // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – № 2 (120). – С.306–313.
81. Janežič A. Criterion validity of 8-item Morisky Medication Adherence Scale in patients with asthma / A. Janežič, I. Locatelli, M. Kos // *PLOS ONE*. – 2017. – № 11 (12). – С.e0187835.
82. Jimmy B. Patient Medication Adherence: Measures in Daily Practice / B. Jimmy, J. Jose // *Oman Medical Journal*. – 2011. – № 3 (26). – С.155–159.
83. Hwang J. J. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography for detecting left atrial thrombi in patients with rheumatic heart disease having undergone mitral valve operations / J.J. Hwang, J.J. Chen, S.C. Lin и др. // *The American Journal of Cardiology*. – 1993. – № 9 (72). – С.677–681.
84. Kakkar A. K. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD) / A.K. Kakkar, I. Mueller, J.P. Bassand и др. // *American Heart Journal*. – 2012. – № 1 (163). – С.13-19.
85. Katona A. Left circumflex coronary artery occlusion due to a left atrial appendage closure device / A. Katona, A. Temesvári, A. Szatmári и др. // *Advances in Interventional Cardiology*. – 2015. – С.69–70.
86. Kefer J. Impact of chronic kidney disease on left atrial appendage occlusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation / J. Kefer, A. Tzikas, X. Freixa и др. // *International Journal of Cardiology*. – 2016. – С.335–340.

87. Kirchhof P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha и др. // *European Heart Journal*. – 2016. – № 38 (37). – С.2893–2962.
88. Kleinecke C. Impact of conscious sedation and general anesthesia on periprocedural outcomes in Watchman left atrial appendage closure / C. Kleinecke, W. Allakkis, E. Buffle и др. // *Cardiology Journal*. – 2021. – № 4 (28). – С.519–527.
89. Komen J. J. Long-term persistence and adherence with non-vitamin K oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and their associations with stroke risk / J.J. Komen, E.R. Heerdink, O.H. Klungel и др. // *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. – 2021. – № FI1 (7). – С.f72–f80.
90. Korhonen M. Left Atrial Appendage Morphology in Patients with Suspected Cardiogenic Stroke without Known Atrial Fibrillation / M. Korhonen, A. Muuronen, O. Arponen и др. // *PloS one*. – 2015. – № 3 (10). – С.e0118822.
91. Korsholm K. Peridevice Leak Following Amplatzer Left Atrial Appendage Occlusion: Cardiac Computed Tomography Classification and Clinical Outcomes / K. Korsholm, J.M. Jensen, B.L. Nørgaard и др. // *JACC. Cardiovascular interventions*. – 2021. – № 1 (14). – С.83–93.
92. Kozieł M. Changes in anticoagulant prescription patterns over time for patients with atrial fibrillation around the world / M. Kozieł, C. Teutsch, V. Bayer и др. // *Journal of Arrhythmia*. – 2021. – № 4 (37). – С.990–1006.
93. Krisai P. Incidence and Predictors of Heart Failure in Patients With Atrial Fibrillation / P. Krisai, L.S.B. Johnson, G. Moschovitis и др. // *CJC Open*. – 2021. – № 12 (3). – С.1482–1489.
94. Lakkireddy D. Amplatzer Amulet Left Atrial Appendage Occluder Versus Watchman Device for Stroke Prophylaxis (Amulet IDE): A Randomized, Controlled Trial / D. Lakkireddy, D. Thaler, C.R. Ellis и др. // *Circulation*. – 2021. – № 19 (144). – С.1543–1552.

95. Landmesser U. Left atrial appendage occlusion with the AMPLATZER Amulet device: one-year follow-up from the prospective global Amulet observational registry / U. Landmesser, C. Tondo, J. Camm и др. // *EuroIntervention*. – 2018. – № 5 (14). – С.e590–e597.
96. Ledwoch J. WATCHMAN versus ACP or Amulet devices for left atrial appendage occlusion: a sub-analysis of the multicentre LAARGE registry / J. Ledwoch, J. Franke, I. Akin и др. // *EuroIntervention*. – 2020. – № 11 (16). – С.e942–e949.
97. Lee E. Mortality and causes of death in patients with atrial fibrillation: A nationwide population-based study / E. Lee, E.K. Choi, K.D. Han и др. // *PLoS one*. – 2018. – № 12 (13). – С.e0209687.
98. Lempereur M. Left Atrial Appendage Occlusion in Patients With Atrial Fibrillation and Previous Major Gastrointestinal Bleeding (from the Amplatzer Cardiac Plug Multicenter Registry) / M. Lempereur, A. Aminian, X. Freixa и др.// *The American Journal of Cardiology*. – 2017. – № 3 (120). – С.414–420.
99. Lempereur M. Device-associated thrombus formation after left atrial appendage occlusion: A systematic review of events reported with the Watchman, the Amplatzer Cardiac Plug and the Amulet / M. Lempereur, A. Aminian, X. Freixa и др. // *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. – 2017. – № 5 (90). – С.E111–E121.
100. López-Fernández T. Atrial Fibrillation in Active Cancer Patients: Expert Position Paper and Recommendations / T. López-Fernández, A. Martín-García, A. Roldán Rabadán и др. // *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. – 2019. – № 9 (72). – С.749–759.
101. López-López J.A. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis / J.A. López-López, J.A.C. Sterne, H.H.Z. Thom и др.// *BMJ*. – 2017. – С.j5058.

102. Loukas M. The clinical anatomy of the crista terminalis, pectinate muscles and the teniae sagittalis / M. Loukas, R.S. Tubbs, J.M. Tongson и др. // *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger: official organ of the Anatomische Gesellschaft*. – 2008. – № 1 (190). – С.81–87.
103. Mahajan R. Importance of the underlying substrate in determining thrombus location in atrial fibrillation: implications for left atrial appendage closure / R. Mahajan, A.G. Brooks, T. Sullivan и др. // *Heart*. – 2012. – № 15 (98). – С.1120–1126.
104. Manning W. J. Accuracy of Transesophageal Echocardiography for Identifying Left Atrial Thrombi: A Prospective, Intraoperative Study / W.J. Manning, R.M. Weintraub, C.A. Waksmonski и др. // *Annals of Internal Medicine*. – 1995. – № 11 (123). – С.817.
105. Mayhew D. A review of ASA physical status - historical perspectives and modern developments / D. Mayhew, V. Mendonca, B.V.S. Murthy // *Anaesthesia*. – 2019. – № 3 (74). – С.373–379.
106. Mazzone P. Role of Different Antithrombotic Regimens after Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion: A Large Single Center Experience / P. Mazzone, A. Laricchia, G. D'Angelo и др. // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – № 9 (10). – С.1959.
107. McDonagh T. A. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / McDonagh T.A., M. Metra, M. Adamo и др. // *European Heart Journal*. – 2021. – № 36 (42). – С.3599–3726.
108. Merkulova I. Antithrombotic treatment after the left atrial appendage occlusion: impact on clinical outcomes in russian prospective registry / I. Merkulova // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2022. – № 9 (79). – p.795.
109. Merkulova I. A. Comparison of left atrial appendage occlusion and direct oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation in russian prospective

registry / I.A. Merkulova, E. A. Avetisyan, O.O. Shakhmatova и др. // *Circulation*. – 2021. – №1 (144).

110. Miyasaka Y. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in olmsted county, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence / Y. Miyasaka, M.E. Barnes, B.J. Gersh и др. // *Circulation*. – 2006. – № 2 (114). – С.119–125.

111. Moret C. Clinical outcomes in patients with atrial fibrillation treated with DOACs in a specialized anticoagulation center: Critical appraisal of real-world data / C. Moret, R. Acosta-Isaac, S. Mojal и др. // *PLoS one*. – 2023. – № 2 (18). – С.e0279297.

112. Morisky D. E. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting / D.E. Morisky, A. Ang, M. Krousel-Wood, H.J. Ward // *The Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*. – 2008. – № 5 (10). – С.348–354.

113. Nguyen A. Peridevice leak after left atrial appendage closure: incidence, risk factors, and clinical impact / A. Nguyen, R. Gallet, E. Riant и др. // *The Canadian Journal of Cardiology*. – 2019. – № 4 (35). – С.405–412.

114. Nielsen-Kudsk J. E. Left atrial appendage occlusion versus standard medical care in patients with atrial fibrillation and intracerebral haemorrhage: a propensity score-matched follow-up study / J.E. Nielsen-Kudsk, S.P. Johnsen, P. Wester и др. // *EuroIntervention*. – 2017. – № 3 (13). – С.371–378.

115. Nielsen-Kudsk J E. Clinical outcomes associated with left atrial appendage occlusion versus direct oral anticoagulation in atrial fibrillation / J.E. Nielsen-Kudsk, K. Korsholm, D. Damgaard и др. // *Cardiovascular Interventions*. – 2021. – № 1 (14). – С.69–78.

116. Odutayo A. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis / A. Odutayo, C.X. Wong, A.J. Hsiao и др. // *BMJ (Clinical research ed.)*. – 2016. – №354 – С.i4482.

117. Osmancik P. Interventional left atrial appendage closure vs novel anticoagulation agents in patients with atrial fibrillation indicated for long-term anticoagulation (PRAGUE-17 study) / P. Osmancik, P. Tousek, D. Herman и др. // *American Heart Journal*. – 2017. – С.108–114.
118. Osmancik P. Left atrial appendage closure versus direct oral anticoagulants in high-risk patients with atrial fibrillation / P. Osmancik, D. Herman, p. Neuzil и др. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – № 25 (75). – С.3122–3135.
119. Ozaki A. F. Real-world adherence and persistence to direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis / A.F. Ozaki, A.S. Choi, Q.T. Le и др. // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. – 2020. – № 3 (13). – С.e005969.
120. Parekh A. The case of a disappearing left atrial appendage thrombus: direct visualization of left atrial thrombus migration, captured by echocardiography, in a patient with atrial fibrillation, resulting in a stroke / A. Parekh, R. Jaladi, s. Sharma и др. // *Circulation*. – 2006. – № 13 (114). – С.e513-e514.
121. Patel M. R. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation / M.R. Patel, K.W. Mahaffey, J. Garg и др. // *The New England Journal of Medicine*. – 2011. – № 10 (365). – С.883–891.
122. Patti G. The left atrial appendage: from embryology to prevention of thromboembolism / G. Patti, V. Pengo, R. Marcucci и др. // *European Heart Journal*. – 2016. – С.159.
123. Patti G. Non-vitamin k antagonist oral anticoagulants and factors influencing the ischemic and bleeding risk in elderly patients with atrial fibrillation: a review of current evidence / G. Patti, S. Haas // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 2021. – № 1 (77). – С.11–21.
124. Piayda K. Clinical outcomes of patients undergoing percutaneous left atrial appendage occlusion in general anaesthesia or conscious sedation: data from the

- prospective global Amplatzer Amulet Occluder Observational Study / K. Piayda, K. Hellhammer, J.E. Nielsen-Kudsk и др. // *BMJ Open*. – 2021. – № 3 (11). – С.е040455.
125. Pieske B. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA–PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Pieske, C. Tschöpe, R.A. de Boer и др. // *European Heart Journal*. – 2019. – № 40 (40). – С.3297–3317.
126. Pokorney S. D. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry / Pokorney S.D., D.N. Simon, L. Thomas и др. // *American Heart Journal*. – 2015. – № 1 (170). – С.141-148.
127. Raparelli V. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants / V. Raparelli, M. Proietti, R. Cangemi и др. // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2017. – № 02 (117). – С.209–218.
128. Reddy V. Y. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation / V.Y. Reddy, S. Möbius-Winkler, M.A. Miller и др. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – № 25 (61). – С.2551–2556.
129. Reddy V. Y. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial / V.Y. Reddy, H. Sievert, J. Halperin и др. // *JAMA*. – 2014. – № 19 (312). – С.1988.
130. Reddy V. Y. 5-year outcomes after left atrial appendage closure: from the PREVAIL and PROTECT AF trials / V.Y. Reddy, S.K. Doshi, S. Kar и др. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – № 24 (70). – С.2964–2975.
131. Regazzoli D. Left atrial appendage: physiology, pathology, and role as a therapeutic target / D. Regazzoli, F. Ancona, N. Trevisi и др. // *BioMed Research International*. – 2015. – С.1–13.

132. Rodríguez-Bernal C. L. Real-world adherence to oral anticoagulants in atrial fibrillation patients: a study protocol for a systematic review and meta-analysis / C.L. Rodríguez-Bernal, A. Garcia-Sempere, I. Hurtado и др. // *BMJ Open*. – 2018. – № 12 (8). – С.e025102.
133. Rome B. N. Non-warfarin oral anticoagulant copayments and adherence in atrial fibrillation: A population-based cohort study / B.N. Rome, J.J. Gagne, J. Avorn, A.S. Kesselheim // *American Heart Journal*. – 2021. – С.109–121.
134. Romero J. Detection of left atrial appendage thrombus by cardiac computed tomography in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis / J. Romero, S.A. Husain, I. Kelesidis и др. // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. – 2013. – № 2 (6). – С.185–194.
135. Salmasi S. Adherence to oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies / S. Salmasi, P.S. Loewen, R. Tandun и др. // *BMJ Open*. – 2020. – № 4 (10). – С.e034778.
136. Saw J. Cardiac CT angiography for device surveillance after endovascular left atrial appendage closure / J. Saw, P. Fahmy, P. DeJong и др. // *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. – 2015. – № 11 (16). – С.1198–1206.
137. Saw J. SCAI/HRS Expert consensus statement on transcatheter left atrial appendage closure / J. Saw, D.R. Holmes, J.L. Cavalcante и др. // *Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions*. – 2023. – № 3 (2). – С.100577.
138. Schnabel R. B. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study / R.B. Schnabel, X. Yin, P. Gona и др. // *The Lancet*. – 2015. – № 9989 (386). – С.154–162.
139. Schoenfeld D. A. Sample-size formula for the proportional-hazards regression model / D.A. Schoenfeld // *Biometrics*. – 1983. – С.499–503

140. Sedaghat A. Incidence, predictors and outcomes of device-related thrombus after left atrial appendage closure with the WATCHMAN device—Insights from the EWOLUTION real world registry / A. Sedaghat, G. Nickenig, J.W. Schrickel и др. // *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. – 2021. – № 7 (97). – С.e1019-e1024.
141. Seiffge D. J. Ischemic Stroke despite Oral Anticoagulant Therapy in Patients with Atrial Fibrillation / D.J. Seiffge, G.M. De Marchis, M. Koga и др. // *Annals of Neurology*. – 2020. – № 5 (87). – С.677–687.
142. Shani M. Adherence to oral anticoagulant medications / M. Shani, D. Comaneshter, A. Lustman // *The Israel Medical Association journal: IMAJ*. – 2021. – № 9 (23). – С.580–583.
143. Sharan Prakash S. Systematic review of contiguous vessel and valve injury associated with endocardial left atrial appendage occlusion devices / S. Sharan Prakash, G. Murtaza, B. Madoukh и др. // *Journal of Atrial Fibrillation*. – 2019. – № 2 (12). – С.2256.
144. Shirani J. Structural remodeling of the left atrial appendage in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation / J. Shirani, J. Alaeddini // *Cardiovascular Pathology*. – 2000. – № 2 (9). – С.95–101.
145. Squara F. Transesophageal echocardiography for the assessment of left atrial appendage thrombus: Study of the additional value of systematic real time 3D imaging after regular 2D evaluation / F. Squara, M. Bres, D. Baudouy и др. // *Echocardiography*. – 2018. – № 4 (35). – С.474–480.
146. Szymała M. Percutaneous left atrial appendage occlusion procedures in patients with heart failure / M. Szymała, W. Streb, K. Mitreга и др. // *Kardiologia Polska*. – 2017. – № 9 (75). – С.868–876.
147. Tiili P. Adherence to oral anticoagulation in ischemic stroke patients with atrial fibrillation / P. Tiili, I. Leventis, J. Kinnunen и др. // *Annals of Medicine*. – 2021. – № 1 (53). – С.1613–1620.

148. Turagam M. K. Left atrial appendage closure versus oral anticoagulants in atrial fibrillation / M.K. Turagam, P. Osmancik, P. Neuzil и др. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – № 23 (76). – С.2795–2797.
149. Turagam M. K. EWOLUTION of Watchman left atrial appendage closure to patients with contraindication to oral anticoagulation / M.K. Turagam, V.Y. Reddy, S.R. Dukkipati // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2019. – № 4 (12). – С.e007257.
150. Tzikas A. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug / A. Tzikas, S. Shakir, S. Gafoor и др. // *EuroIntervention*. – 2016. – № 10 (11). – С.1170–1179.
151. Tzikas A. Percutaneous left atrial appendage occlusion: the Munich consensus document on definitions, endpoints and data collection requirements for clinical studies / A. Tzikas, D.R.Jr. Holmes, S. Gafoor и др. // *EuroIntervention*. – 2016. – № 1 (12). – С.103–111.
152. Ucerler H. Human left atrial appendage anatomy and overview to its clinical significance / H. Ucerler, Z.A. Aktan Ikiz, T. Ozgur // *Anadolu Kardiyoloji Dergisi/The Anatolian Journal of Cardiology*, 2013. – № 6 (13). – С.566-572.
153. Veinot J. P. Anatomy of the normal left atrial appendage: a quantitative study of age-related changes in 500 autopsy hearts: implications for echocardiographic examination / J.P. Veinot, P.J. Harrity, F. Gentile и др. // *Circulation*. – 1997. – № 9 (96). – С.3112–3115.
154. Vianna M. S. Self-report instruments for assessing adherence to warfarin therapy: a systematic review / M.S. Vianna, M.F. da Silva Praxedes, V.E. de Araújo и др. // *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2021. – № 12 (77). – С.1765–1781.
155. Vigna C. Frequency of left atrial thrombi by transesophageal echocardiography in idiopathic and in ischemic dilated cardiomyopathy / C. Vigna, A. Russo, V. De Rito и др. // *The American journal of cardiology*. – 1992. – № 18 (70). – С.1500–1501.

156. Walia R. Disc movement sign: A clue to malpositioned Amplatzer cardiac plug impinging on mitral leaflet / R. Walia, L.W. Lo, Y.Y. Lam и др. // *International Journal of Cardiology*. – 2016. – С.109–110.
157. Wang D. D. Application of 3-dimensional computed tomographic image guidance to WATCHMAN implantation and impact on early operator learning curve: single-center experience / D.D. Wang, M. Eng, D. Kupsy и др. // *Cardiovascular Interventions*. – 2016. – № 22 (9). – С.2329–2340.
158. Wang Y. Left atrial appendage studied by computed tomography to help planning for appendage closure device placement / Y. Wang, L. Di Biase, R.P. Horton и др. // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2010. – № 9 (21). – С.973–982.
159. Weber C. Incidence, predictors and mortality risk of new heart failure in patients hospitalised with atrial fibrillation / C. Weber, J. Hung, S. Hickling и др. // *Heart*. – 2021. – № 16 (107). – С.1320–1326.
160. Wiese S. Gene expression of brain natriuretic peptide in isolated atrial and ventricular human myocardium: influence of angiotensin II and diastolic fiber length / S. Wiese, T. Breyer, A. Dragu и др. // *Circulation*. – 2000. – № 25 (102). – С.3074–3079.
161. Wolf P. A. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: The Framingham study / P.A. Wolf, T.R. Dawber, H.E.Jr. Thomas, W.B. Kannel // *Neurology*. – 1978. – С.973–977.
162. Wu J. R. Medication adherence mediates the relationship between marital status and cardiac event-free survival in patients with heart failure / J.R. Wu, T.A. Lennie, M.L. Chung и др. // *Heart & Lung: The Journal of Critical Care*. – 2012. – № 2 (41). – С.107–114.
163. Wunderlich N. C. Percutaneous Interventions for Left Atrial Appendage Exclusion / N.C. Wunderlich, R. Beigel, M.J. Swaans и др. // *JACC: Cardiovascular Imaging*. – 2015. – № 4 (8). – С.472–488.

164. Yao X. Effect of adherence to oral anticoagulants on risk of stroke and major bleeding among patients with atrial fibrillation / X. Yao, N.S. Abraham, G.S. Alexander и др. // Journal of the American Heart Association. – 2016. – № 2 (5). – C.e003074.

165. Zeng S. Effectiveness and safety of DOACs vs. warfarin in patients with atrial fibrillation and frailty: a systematic review and meta-analysis / S. Zeng, Y. Zheng, J. Jiang и др. // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2022. – № 9. - C.907197.

Приложение А. Определения неблагоприятных событий из Мюнхенского консенсусного документа, использованные в исследовании

Таблица А1 – Определения смертности из Мюнхенского консенсусного документа, использованные в исследовании

Термин	Определение
Сердечно-сосудистая смертность	<ul style="list-style-type: none"> • Смерть от причин, непосредственно связанных с сердцем: инфаркт миокарда, тампонада сердца, декомпенсация сердечной недостаточности, эндокардит и пр. • Смерть от сосудистых причин (связанных и не связанных с ЦНС): ТЭЛА, разрыв аневризмы аорты, диссекция аорты, геморрагический или ишемический инсульт и пр. • Смерть, ассоциированная с вмешательством, включая смерть, связанную с осложнением вмешательства или с лечением возникшего осложнения • Внезапная смерть или смерть без свидетелей, определяемая как нетравматическое, неожиданное фатальное событие, возникающее в течение часа от развития симптомов у относительно здорового человека. В случае смерти без свидетелей определение включает события, когда человек находился в хорошем состоянии здоровья за 24 часа до события • Смерть по неизвестной причине
Процедурная смертность	Смерть от всех причин, происходящая во время вмешательства, а также любая смерть, ассоциированная с вмешательством, возникающая в течение 30 дней от него или в течение процедурной госпитализации (при событии позднее 30 дней)
Немедленная процедурная смертность	Смерть от всех причин в течение 72 часов после начала процедуры

Таблица А2 – Диагностические критерии инсульта и транзиторной ишемической атаки из Мюнхенского консенсусного документа, использованные в исследовании

Критерий	Определение
Выявление неврологического дефицита	<p>Острый эпизод очаговой или общемозговой симптоматики, включающий по крайней мере один пункт из следующих:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Изменение уровня сознания; • Гемиплегия; • Гемипарез; • Односторонняя потеря или снижение чувствительности; • Дисфазия или афазия; • Гемианопсия; • Преходящая монокулярная слепота; • Любые другие неврологические симптомы, соответствующие инсульту.
Отсутствие несосудистой причины	<p>Отсутствие других легко идентифицируемых, не связанных с инсультом причин клинической картины (например, опухоль головного мозга, травма, инфекция, гипогликемия, периферическое поражение, фармакологические воздействия), которые должны определяться неврологом или вместе с ним.</p>
Инсульт или ТИА	<p>Инсульт определяется как острый эпизод фокальной или глобальной неврологической дисфункции, вызванной поражением головного, спинного мозга или повреждение сосудов сетчатки в результате кровоизлияния или инфаркта. Событие классифицируется как инсульт, а не как ТИА при наличии любого из следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> – продолжительность неврологической дисфункции >24 часов; – продолжительность неврологической дисфункции <24 часов в случае подтвержденного визуализацией нового кровоизлияния или инфаркта головного мозга; – неврологическая дисфункция, приводящая к смерти. <p>ТИА определяется любой неврологической дисфункцией, не удовлетворяющей вышеуказанным критериям инсульта, особенно если она длится <24 часов без острого инфаркта головного мозга, подтвержденного методами визуализации.</p>

Продолжение таблицы А2

Подтверждение диагноза	<p>Вышеуказанные критерии (т. е. идентификация неврологической дисфункции, отсутствие несосудистого механизма и дифференциация между инсультом и ТИА) должны быть подтверждены следующим образом:</p> <ul style="list-style-type: none"> – выполнен осмотр невролога или нейрохирурга; – есть результаты нейровизуализации (МСКТ или МРТ головного мозга).
------------------------	--

Таблица А3 – Классификация инсультов из Мюнхенского консенсусного документа, использованная в исследовании

Классификатор	Определение
Типы инсультов	<p>Ишемический:</p> <ul style="list-style-type: none"> - острый эпизод очаговой церебральной, спинномозговой или ретинальной дисфункции, вызванный инфарктом ткани центральной нервной системы - Кровотечение может быть следствием ишемического инсульта. В этой ситуации инсульт является ишемическим с геморрагической трансформацией, а не геморрагическим. <p>Геморрагический:</p> <ul style="list-style-type: none"> - острый эпизод очаговой или глобальной церебральной или спинномозговой дисфункции, вызванный интрапаренхиматозным, внутрижелудочковым или субарахноидальным кровоизлиянием <p>Неуточнённый:</p> <ul style="list-style-type: none"> - острый эпизод очаговой или глобальной неврологической дисфункции, вызванный предполагаемым поражением сосудов головного, спинного мозга или сетчатки в результате кровоизлияния или инфаркта, но с недостаточной информацией, позволяющей классифицировать его как ишемический или геморрагический инсульт.
Фатальный инсульт	<p>Смерть от любой причины ≤ 30 дней после манифестации инсульта.</p> <p>Смерть в результате инсульта >30 дней после его манифестации.</p>

Таблица А4 – Определение системной эмболии из Мюнхенского консенсусного документа, использованное в исследовании

Системная эмболия	Острая сосудистая недостаточность или окклюзия артерий конечностей или любого органа, не связанного с ЦНС, в совокупности с клиническими, визуализационными, хирургическими или аутопсийными признаками при отсутствии иного вероятного механизма (например, в результате травмы, атеросклероза или связанного с внутрисосудистыми устройствами). При наличии предшествующего заболевания периферических артерий требуются ангиографические, хирургические или аутопсийные данные, чтобы доказать острый характер окклюзии.
-------------------	---

Таблица А5 – Определения тяжести и времени развития гемоперикарда, ассоциированного с имплантацией окклюдера УЛП, из Мюнхенского консенсусного документа, использованные в исследовании

Клинически незначимый	Один из критериев: - не требующий вмешательства; - требующий консервативную терапию.
Клинически значимый	Один из критериев: - требующий перикардиоцентез; - требующий хирургическое вмешательство; - требующий гемотрансфузию; - приводящий к шоку и/или смерти.
Время развития	Интрапроцедурный: произошел во время индексного вмешательства Острый: до 48 часов после индексного вмешательства Отсроченный: более 48 часов с момента индексного вмешательства

Таблица А6 – Определения по отношению к перикардиту из Мюнхенского консенсусного документа, использованные в исследовании

Определение перикардита	Воспалительный процесс с вовлечением перикарда, сопровождающийся болью в груди, шумом трения перикарда и изменениями на электрокардиограмме.
Степени тяжести	
Тяжёлый	Перикардит, требующий длительной (>4 недель) противовоспалительной терапии, связанный с рецидивирующими выпотами или требующий хирургического вмешательства (например, при констриктивном перикардите)
Нетяжёлый	Иные варианты течения перикардита
Сроки развития перикардита	
Ранний	Развивается до 2 недель после индексного вмешательства

Продолжение таблицы А6

Поздний	Развивается более чем через 2 недели после индексного вмешательства
---------	---

Таблица А7 – Определения осложнений, связанных с сосудистым доступом, из Мюнхенского консенсусного документа, использованные в исследовании

<p>Любое из следующих событий, наступивших менее чем через 7 дней после процедуры:</p> <ul style="list-style-type: none"> - гематома в месте доступа >6 см; - забрюшинная гематома; - артериовенозная фистула; - артериальные осложнения (тромбоз и/или стеноз и/или дистальная эмболизация с клинически выраженной ишемией, перфорацией, расслоением, аневризмой, псевдоаневризмой); - венозные осложнения (расслоение вен, разрыв, перфорация); - симптоматическая периферическая ишемия/повреждение нерва с клинически значимыми симптомами, длящимися более 24 часов; - потребность в хирургическом восстановлении сосудов в местах катетерного доступа; - тромбоэмболия легочной артерии; - ипсилатеральный тромбоз глубоких вен; - инфекция, ассоциированная с местом доступа, требующая внутривенного введения антибиотиков или продления госпитализации.

Таблица А8 – Система определения стадии острого повреждения почек из Мюнхенского консенсусного документа, использованные в исследовании

Стадия	Уровень сывороточного креатинина	Темп диуреза
1	Повышение уровня креатинина в сыворотке крови до 150-200% (увеличение в 1,5-1,99 раза по сравнению с исходным уровнем) или увеличение на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,4$ мкмоль/л)	Менее 0,5 мл/кг/час в течение более 6 часов, но менее 12 часов
2	Повышение уровня креатинина в сыворотке крови до 200-300% (увеличение в 2,0-2,99 раза по сравнению с исходным уровнем)	Менее 0,5 мл/кг/час в течение более 12 часов, но менее 24 часов
3	Повышение уровня креатинина до $\geq 300\%$ (увеличение в >3 раза по сравнению с исходным уровнем) или повышение креатинина в сыворотке крови до $\geq 4,0$ мг/дл (≥ 354 мкмоль/л) с резким повышением по меньшей мере на 0,5 мг/дл (44 мкмоль/л)	Менее 0,3 мл/кг/час в течение 24 часов или анурия в течение 12 часов
Повышение уровня креатинина должно произойти в течение 48 часов. Пациенты, нуждающиеся в заместительной почечной терапии, соответствуют критериям 3-й стадии, независимо от других критериев.		

Таблица А9 – Осложнения, связанные с устройством, согласно Мюнхенскому консенсусному документу

<p>Эмболизация устройства:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Большая: эмболизация, требующая повторной катетеризации или хирургического вмешательства, или приводящая к повреждению окружающих сердечно-сосудистых структур. • Малая: эмболизация разрешается путем чрескожного извлечения во время индексной процедуры без хирургического вмешательства или повреждения окружающих сердечно-сосудистых структур. <ul style="list-style-type: none"> - эрозия устройства; - клинически значимое воздействие устройства на окружающие структуры (огибающая артерия, митральный клапан, легочная артерия, легочная вена); - тромбоз устройства; - повреждение устройства; - инфицирование устройства/эндокардит/перикардит; - перфорация/разрыв устройства; - аллергическая реакция на устройство.
--

Таблица А10 – Определения критериев успеха оперативного вмешательства имплантации окклюдера УЛП из Мюнхенского консенсусного документа, использованные в исследовании

Успех имплантации	Устройство развернуто и имплантировано в правильном положении
Технический успех	При условии соблюдения всех критериев: - изоляция УЛП; - отсутствие осложнений, связанных с устройством; - отсутствие ПОК >5 мм по данным ЧПЭхоКГ в цветном доплеровском режиме.
Процедурный успех	При условии соблюдения всех критериев: - критерии технического успеха; - отсутствие осложнений, связанных с процедурой, за исключением малой эмболизации устройства.

Таблица А11 – Определение кровотечений по критериям регистра GARFIELD, использованное в исследовании [33]

Тип кровотечения	Определение
Большое кровотечение	Имеющее симптоматическое проявление и соответствующее хотя бы одному из следующих критериев: - фатальное кровотечение; - кровотечение в жизненно важную область или орган: внутричерепное, внутриспинальное, внутриглазное, забрюшинное, внутрисуставное, перикардальное или внутримышечное с компартмент-синдромом; - кровотечение, вызывающее падение уровня гемоглобина на 2 г/дл или более; - кровотечение, приводящее к переливанию двух или более единиц цельной крови или эритроцитарной массы.
Клинически значимое кровотечение	Кровотечение, которое не соответствует критериям большого кровотечения, но соответствуют по крайней мере одному из следующих критериев: - требующее медицинского вмешательства; - приводящее незапланированному контакту с врачом (визит или телефонный звонок); - ассоциированное с дискомфортом пациента (таким как боль) или нарушающее ежедневную активность.
Малое кровотечение	Кровотечение, не соответствующее критериям большого и клинически значимого кровотечения.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Определение хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса, использованное в исследовании

	Функциональный	Морфологический	Биомаркер (СР)	Биомаркер (ФП)
Большой	Септальная $e' < 7$ см/с или Латеральная $e' < 10$ см/с или Средняя $E/e' \geq 15$ или Скорость ТР $> 2,8$ м/с (СДЛА > 35 мм рт.ст.)	ИОЛП > 34 мл/м ² или ИММЛЖ $\geq 149/122$ г/м ² (м/ж) и Относительная толщина стенки $> 0,42$	NT-proBNP > 220 пг/мл или BNP > 80 пг/мл	NT-proBNP > 660 пг/мл или BNP > 240 пг/мл
Маленький	Средняя E/e' 9-14 или GLS $< 16\%$	ИОЛП 29-34 мл/м ² или ИММЛЖ $> 115/95$ г/м ² (м/ж) или Относительная толщина стенки $> 0,42$ или ТСЛЖ ≥ 12 мм	NT-proBNP 125-220 пг/мл или BNP 35-80 пг/мл	NT-proBNP 365-660 пг/мл или BNP 105-240 пг/мл
Большой критерий: 2 балла		≥ 5 баллов: ХСНсФВ		
Маленький критерий: 1 балл		2-4 балла: Диастолический стресс-тест или Инвазивное измерение гемодинамики		

Рисунок Б1 – Определение ХСНсФВ из клинических рекомендаций. ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, ТР – трикуспидальная регургитация, ТСЛЖ – толщина стенки левого желудочка, ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, BNP – brain natriuretic peptide – предсердный натрийуретический пептид, GLS – global longitudinal strain – глобальная продольная деформация, NT-proBNP – N-terminal brain natriuretic peptide – N-концевой фрагмент предшественника натрийуретического пептида. [125]