

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИМПЛАНТАЦИИ ОККЛЮЗИРУЮЩИХ УСТРОЙСТВ В УШКО ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ ИНСУЛЬТОВ В ГОСУДАРСТВЕННОМ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОМ ЦЕНТРЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

К.В. Давтян, О.Н. Ткачева, А.А. Калемберг*, С.Н. Корецкий

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Обсуждается проблема профилактики тромбоземболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, в частности, имплантация окклюдированных устройств в ушко левого предсердия. Помимо обзора данных литературы по этой проблеме, представлены результаты собственного опыта по имплантации окклюдированных устройств в ушко левого предсердия.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромбоземболические осложнения, окклюдированные устройства в ушко левого предсердия.

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(3):307-311

The first experience of left atrial appendage occluding devices implantation for prevention of stroke in the State Research Centre for Preventive Medicine

K.V. Davtyan, O.N. Tkacheva, A.A. Kalemberg*, S.N. Koretsky

State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Some aspects of prevention of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation, in particular, the use of implantable left atrial appendage occluding devices are discussed. Along with the literature review on this issue, the results of authors own experience of left atrial appendage occluding devices implantation is presented.

Key words: atrial fibrillation, thromboembolic complications, left atrial appendage occluding system.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(3):307-311

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kalemberg87@gmail.com

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из самых частых нарушений ритма сердца, встречающееся в клинической практике врача [1]. Риск развития ФП неуклонно растет с возрастом, и у лиц старше 40 лет составляет 25% в течение всей оставшейся жизни [2]. Наиболее значимым осложнением этого заболевания является инсульт, частота развития которого среди лиц с ФП, не принимающих антикоагулянтную терапию, составляет 5% в год. Антиаритмическая терапия или катетерная абляция может помочь снизить клинические проявления аритмии и улучшить качество жизни, однако не решает главной проблемы ФП – предотвращения тромбоземболических осложнений. Поэтому пожизненная антикоагулянтная терапия до недавнего времени являлась краеугольным камнем лечения этого недуга и единственным средством продления жизни пациентов с ФП.

Сведения об авторах:

Давтян Карпет Владимирович – д.м.н., руководитель лаборатории рентгенохирургических методов лечения нарушения ритма сердца ГНИЦ ПМ

Ткачева Ольга Николаевна – д.м.н., профессор, первый зам. директора ГНИЦ ПМ по научной и лечебной работе, руководитель отдела комплексного снижения риска неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

Калемберг Андрей Анатольевич – аспирант ГНИЦ ПМ

Корецкий Сергей Николаевич – к.м.н., специалист по функциональной диагностике ГНИЦ ПМ

Несмотря на доказанную эффективность варфарина и новых антикоагулянтных препаратов [3-5], риск развития жизнеугрожающих кровотечений на фоне их приема остается значимым [6]. В добавление к этому проблем с переносимостью лекарственных препаратов, сложностью контроля их эффективности и перекрестных реакций с сопутствующей терапией зачастую делает их прием невозможным. Следует отметить, что в Российской Федерации одной из самых частых причин отмены терапии или ее не назначения, является высокая стоимость лечения (новые антикоагулянтные препараты) и невозможность адекватного контроля МНО в амбулаторных условиях (варфарин).

Устройства для окклюзии ушка левого предсердия

На протяжении многих лет стратегия решения проблем тромбоземболических осложнений при фибрилляции предсердий опиралась на принцип системной гипокоагуляции, и представляется логичным, что такой подход не сможет окончательно решить проблему сопутствующих кровотечений.

Данные о том, что более 90% тромбов, образующихся в левом предсердии, локализируются в его ушке, дали новый виток развития в профилактике инсультов [7-9]. Возможность воздействия не только на гиперкоагуляционное состояние пациентов с ФП, но и на второй механизм триады Вирхова (стаз крови), привело к появлению устройств, способных малоинвазивно

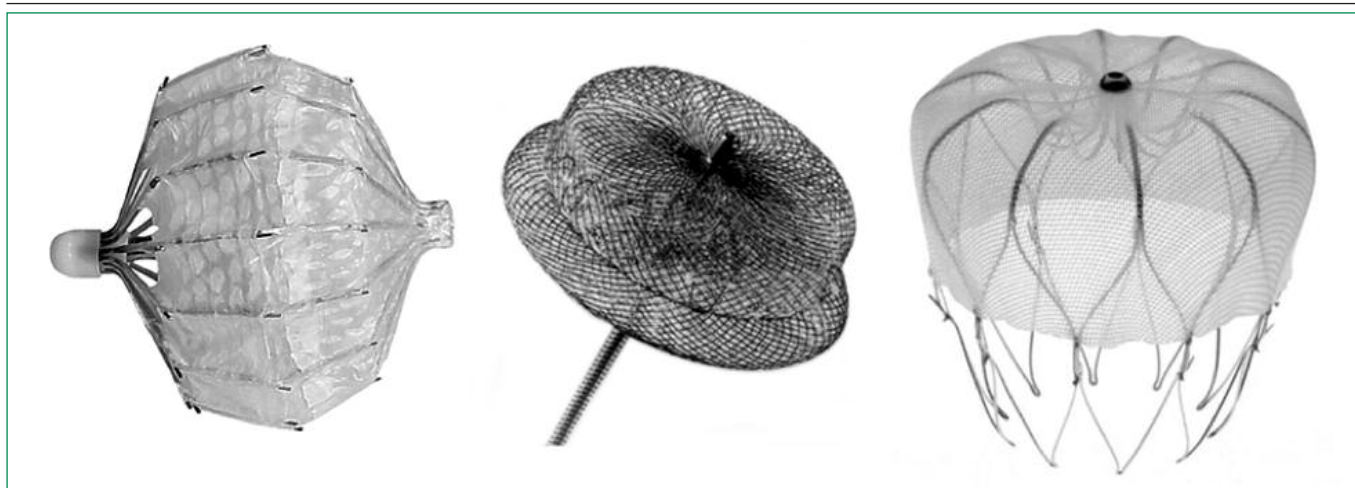


Рисунок 1. Устройства для окклюзии УЛП (слева направо: PLAATO, ACP, WD)

изолировать полость ушка левого предсердия (УЛП) от системного кровотока.

В настоящее время существует множество таких устройств, однако клинически исследовано только три: PLAATO System, WATCHMAN Device (WD) и Amplatzer cardiac plug (ACP) (рис. 1). Причем WD на сегодняшний момент является единственным устройством, которое прошло крупное рандомизированное исследование Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation (PROTECT AF).

В исследование было включено 700 пациентов с неклапанной ФП. Критериями включения являлись: пароксизмальная, персистирующая или постоянная форма ФП и умеренный и высокий риск тромбоэмболических осложнений (1 и более баллов по шкале CHADS₂). По истечении периода наблюдения (4 года) в группе интервенционного лечения риск развития первичной конечной точки (инсульт, сердечно-сосудистая смерть и системная тромбоэмболия) был на 40% меньше, чем в группе лечения варфарином, в основном за счет снижения общей [снижение на 34%, отношение шансов (ОШ)=0,6; p=0,0379] и сердечно-сосудистой смерти (снижение на 60%, ОШ=0,40; p=0,045); рис. 2 [10]. Тем не менее, неблагоприятные события, связанные с безопасностью применения обоих тактик лечения, чаще возникали в группе интервенционного

вмешательства [относительный риск (ОР) 1,17; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,03-3,19] [10], и в подавляющем большинстве случаев были связаны непосредственно с процедурой (до 50% событий занимает гемоперикард) (рис. 3) [10]. Следует отметить, что одной из главных причин большого количества осложнений являлась нехватка опыта специалистов ввиду инновационности такого подхода к лечению. Это было продемонстрировано в исследовании CAP [11], которое являлось продолжением группы интервенционного лечения исследования PROTECT AF. Накопленный опыт операторов 26 центров, участвующих в исследовании, позволил снизить риск периоперационных осложнений, время оперативного вмешательства, и при этом увеличить успешность процедуры (табл. 1).

Первые опубликованные в 2009 г. результаты исследования PROTECT AF и результаты регистра CAP не предоставили убедительных данных о целесообразности использования окклюдированного устройства УЛП для профилактики инсульта, и комитет FDA (Food and Drug Administration, US) потребовал подтверждения этих, достаточно противоречивых результатов. Учитывая вышесказанное замечанию по дизайну исследования, компания Boston Scientific в 2010 г. инициировала исследование PREVAIL (Evaluation of the WATCHMAN LAA Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy).

Таблица 1. Сравнение исследований PROTECT AF и CAP

	PROTECT AF (начало исследования)	PROTECT AF (конец исследования)	CAP
Среднее время процедуры	67 мин	58 мин	50 мин
Успех установки устройства, %	88	91	95
Возможность отмены АКТ на 45 день (отсутствие значимого кровотока в УЛП), %	83	91	95
Осложнения процедуры в первые 7 дней, %	10	5,5	3,7
Гемоперикард в течение 7 дней после оперативного вмешательства, %	6,3	3,7	2,2
Периоперационный инсульт, %	1,1	0,7	0

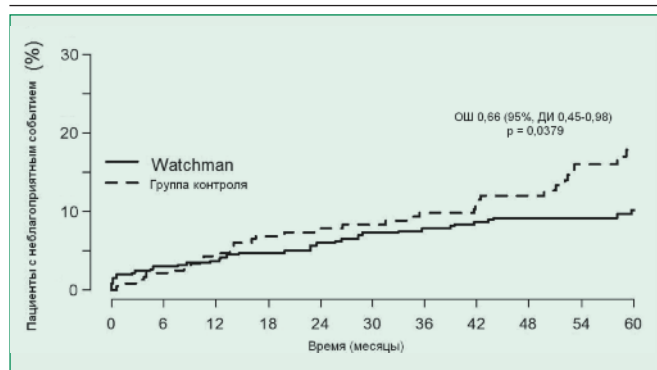


Рисунок 2. Результаты 4-летнего наблюдения пациентов в исследовании PROTECT AF. Общая смертность в группах [10]

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал

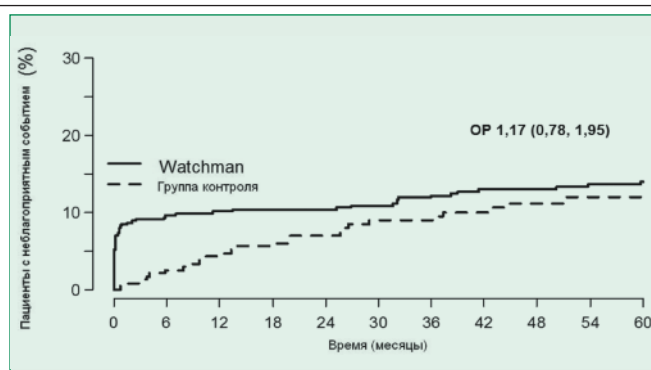


Рисунок 3. Неблагоприятные события, связанные с безопасностью применения обеих тактик лечения в исследовании PROTECT AF [10]

ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал

Принципиальные отличия имели критерии включения пациентов, где минимально необходимый тромбоземболический риск по шкале CHADS₂ (1 балл) теперь требовал, по крайней мере, одного дополнительного условия: женский пол в возрасте 75 лет и старше, фракция выброса левого желудочка 30-35%, возраст 65-74 года с сопутствующим сахарным диабетом или ишемической болезнью сердца, возраст 65 лет и старше с сопутствующей застойной сердечной недостаточностью. Таким образом, ожидаемое количество тромбоземболических событий в ходе наблюдения должно

Таблица 2. Сравнение риска инсульта/тромбоземболического события в контрольных группах исследований (PROTECT AF, RE-LY, ARISTOTLE, ROCKET AF, PREVAIL)

Исследование	Риск инсульта/тромбоземболического события в контрольной группе исследования (варфарин)
PROTECT AF, % в год	1,6% в год
RE-LY, % в год	1,7% в год
ARISTOTLE, % в год	1,6% в год
ROCKET AF, % в год	2,2% в год
PREVAIL, % в год	0,7% в год

Таблица 3. Сравнение безопасности оперативного вмешательства в исследованиях PROTECT AF, CAP, PREVAIL

Показатель	PROTECT AF	CAP	PREVAIL
Успешность процедуры, %	89,5	95	95
Сосудистые осложнения (инсульт, тампонада, перфорация сердца, эмболизация устройства, другие), %	8,7	4,1	4,4
Тампонада сердца, потребовавшая хирургического/чрескожного разрешения, %	1,6/2,4	0,2/1,2	0,4/1,5

было вырасти в сравнении с исследованием PROTECT AF, однако в обеих группах этот показатель был очень низким (ОР 1,07) [12], что не позволило достигнуть конечной точки эффективности (табл. 2).

Другой целью исследования была необходимость подтверждения данных безопасности процедуры. Учитывая результаты регистра CAP, было решено включить не менее 25% исследовательских центров без опыта имплантации окклюзирующих устройств с целью уменьшения влияния накопленного опыта специалистов. Полученные результаты продемонстрировали меньшее количество осложнений и высокую успешность имплантации окклюзирующего устройства в сравнении с исследованием PROTECT AF и сопоставимую с регистром CAP (табл. 3).

Устройство Amplatzer Cardiac Plug не проходило крупных международных исследований, однако существует множество регистров, по данным которых его использование у лиц, которые не могут принимать пожизненную антикоагулянтную терапию, может быть оправдано. Тромбоземболический и геморрагический риск во всех, ниже указанных, регистрах (табл. 4) был ниже ожидаемого, который был определен шкалами CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED, соответственно.

Следует отметить, что лишь часть из регистров представила данные о сердечно-сосудистой и общей смертности пациентов, составившей 4-5% в период первого года наблюдения [18,20].

Аналогичное исследование (регистр) было проведено с устройством Watchman device (ASAP Registry) [21], сутью которого также являлась возможность проведения нефармакологической профилактики инсультов у пациентов, которые не могут принимать варфарин. Наблюдаемый риск инсульта составил 23% от ожидаемого (1,7 против 7,3 % в год). В случае если учесть необходимость приема клопидогрела в период эпителизации устройства, то снижение ожидаемого риска составляет 66% (1,7 против 5% в год). Общая смертность в группе составила 5% в год, что со-

Таблица 4. Регистры имплантации устройства АСР

Источник и дата публикации	N	Клинические события в период госпитализации				Клинические события в период амбулаторного наблюдения		
		Успешная установка устройства (%)	Инсульт (%)	Дислокация устройства (%)	Тампонада сердца (%)	Средний период наблюдения (мес)	Инсульт/ТИА (%)	Тромбоз устройства (%)
Park et al. (2011) [13]	143	96	2,1	1,4	3,5	0	–	–
Walsh (2012) [14]	204	96	0	1,5	1,5	6	0,9	2,4
Lam et al. (2012) [15]	20	95	0	0	0	13	0	0
Italian Registry (2011) [16]	100	99	0	0	2	0	–	–
Guérios et al. (2012) [17]	85	99	2,3	2,3	1,1	12	0	0
López-Minguez et al. (2012) [18]	35	97	0	0	0	21	2,8	14
Ureña et al. (2013) [19]	52	98	0	1,9	1,9	20	1,9	1,9

ТИА – транзиторная ишемическая атака

поставимо с регистрами имплантации устройства Amplatzer cardiac plug.

В целом следует заметить, что этот быстроразвивающийся сегмент медицинской профилактики инсультов ограничивается недостатком доказательной базы. Это связано в первую очередь с новизной метода и, как следует из этого, небольшим периодом наблюдения пациентов. Риски оперативного вмешательства ожидаемо будут снижаться, благодаря разработке более современных устройств и доработке уже существующих [22]. Это, по всей видимости, значительно уменьшит расхождение в безопасности методов лечения даже в краткосрочном периоде. При этом можно предположить, что кумулятивный риск приема длительной антикоагулянтной терапии может не только компенсировать указанный недостаток интервенционного подхода, но и значимо уступить в безопасности лечения.

Собственный опыт

В ГНИЦ ПМ с ноября 2012 г. начато использование двух устройств, окклюдизирующих ушко левого предсердия (WD и АСР), с целью профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с клапанной ФП, нуждающихся в пожизненной антикоагулянтной терапии, но с ограничением ее приема по тем или иным причинам (высокий риск кровотечений, непереносимость, противопоказания).

Всего выполнено 38 имплантаций устройств: 20 окклюдеров WD и 18 окклюдеров АСР. Средний балл пациентов по шкале CHA₂DS₂-VASc составил 3,7 балла, по шкале HAS-BLED – 4,2 балла, средний возраст 68 лет. Суммарный срок наблюдения – 34 пациенто-лет.

В 37 случаях попытка установки устройства была успешна (табл. 5), ни одного случая гемоперикарда, ишемического инсульта, инфаркта миокарда отмечено не было. У одного пациента в раннем послеоперационном периоде развилось забрюшинное кровотечение, закончившееся летальным исходом. В одном из случаев процедура сопровождалась выходом воздушного эмбола в полость ушка левого предсердия, однако ситуация была разрешена путем его обтурирования непосредственно окклюдером, что в дальнейшем не сопровождалось какими-либо клинически значимыми последствиями. Двое пациентов скончались на 5-е и 50-е сут после операции от внезапной сердечно-сосудистой смерти, в обоих случаях по данным аутопсии смерть не имела связи с имплантированным ранее устройством. 36 пациентов прошли стандартный протокол послеоперационного обследования, включающий контроль чреспищеводного эхокардиографического исследования (ЧП-ЭХО). В одном случае выявлен

Таблица 5. Результаты оперативного вмешательства у 38 пациентов в ГНИЦ ПМ

Показатель	Amplatzer cardiac plug (n=18)	Watchman device (n=20)
Успешная установка устройства, n (%)	18 (100)	20 (100)
Инсульт/Инфаркт миокарда, n (%)	0	0
Эмболия устройством, n (%)	0	0
Гемоперикард, n (%)	0	0
Воздушная эмболия, n (%)	1 (6)	0
Геморрагические осложнения, n (%)	1 (6)	0
Летальный исход, n (%)	1(6)	0

Таблица 6. Результаты наблюдения в ГНИЦ ПМ 37 пациентов с ранее имплантированными устройствами для окклюзии УЛП

Показатель	Amplatzer cardiac plug (n=17)	Watchman device (n=20)	Всего (n=37)
Контроль чреспищеводного эхокардиографического исследования, n (%)	17 (100)	19 (95)	36 (97)
• Адекватная позиция устройства	17 (100)	20 (100)	37 (100)
• Наличие потоков по периметру устройства более 3 мм	0	2 (10)	2 (5,4)
• Тромбоз поверхности устройства	0	1 (5)	1 (3)
Инсульт/инфаркт миокарда/тромбоэмболические события, n (%)	0	0	0
Кровотечения, n (%)	0	0	0
Сердечно-сосудистая смерть или смерть от неустановленной причины, n (%)	0	2 (10)	2 (5,4)

тромбоз поверхности устройства, который в последующем был разрешен путем временного назначения низкомолекулярных гепаринов. К настоящему времени 35 пациентов переведены на монотерапию аспирином, поскольку во всех случаях контрольные данные ЧП-ЭХО подтвердили успешную изоляцию УЛП (табл. 6).

Заключения

Как видно из представленных данных, проведение имплантации окклюдизирующего устройства УЛП является процедурой, сопряженной с высоким риском интра- и послеоперационных осложнений. Тем не менее, при ее успешном проведении и завершении периода эпителизации устройства, риск сердечнососудистой смерти и ишемического инсульта значительно снижается. Результаты нашего анализа группы пациентов, подвергшихся интервенционному лечению, в настоящий момент малоинформативны из-за недлительного периода наблюдения. При оценке тромбоэмболических

осложнений можно отметить, что ожидаемый их риск развития в группе составил бы более 1,08% (>3,2% в год), с учетом невозможности назначения антикоагулянтной терапии. В случае же применения варфарина или его аналогов риск развития жизнеугрожающих геморрагических осложнений составил бы более 8,7% в год (>2,96% за истекший период наблюдения), но, к счастью, мы не наблюдали этих неблагоприятных событий.

Высокая смертность в группе пациентов, по всей видимости, связана с тяжелой сопутствующей патологией и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и не может быть интерпретирована как следствие интервенционного подхода к профилактике инсультов. По этой причине наблюдение остальных 35 пациентов будет продолжено.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
- Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillations in Olmsted county, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114(2):119-25.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *NEJM* 2011;365:883-91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2011;365:981-92.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2009;361:1139-51.
- Levi MM, Eerenberg E, Löwenberg E, Kamphuis PW. Bleeding in patients using new anticoagulants or antiplatelet agents: risk factors and management. *Neth J Med* 2010;68(2):68-76.
- Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996;61(2):755-9.
- Aberg H. Atrial fibrillation. I. A study of atrial thrombosis and systemic embolism in a necropsy material. *Acta medica Scandinavica* 1969;185:373-9.
- Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, Ammass NM. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: A transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:452-9.
- Camm JA, Colombo A, Corbucci G, Padeletti L. Left atrial appendage closure: a new technique for clinical practice. *Heart Rhythm* 2014;11(3):514-21.
- Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation* 2011;123(4):417-24.
- Hughes S. PREVAIL Yanked From ACC Program; Watchman Device Meets Safety End Point. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/780535>. Accessed by 20.06.2014.
- Park JW. Amplatzer Cardiac Plug Post-Market Registry Interim Results. Frankfurt: CSI; 2011;
- Walsh K. Left atrial appendage closure with the Amplatzer Cardiac Plug: results of the European Prospective Observational Study. Paper presented at: EuroPCR 2012: Congress of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. May 15-18, 2012; Paris, France.
- Lam YY, Yip GW, Yu CM, et al. Left atrial appendage closure with AMPLATZER cardiac plug for stroke prevention in atrial fibrillation: initial Asia-Pacific experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;79:794-800.
- Santoro G. Amplatzer Cardiac Plug: Italian Registry. Paper presented at: XIV International Symposium on Progress in Clinical Pacing 2010. November 30-December 3, 2010; Rome, Italy.
- Guéris EE, Schmid M, Gloekler S, et al. Left atrial appendage closure with the Amplatzer cardiac plug in patients with atrial fibrillation. *Arq Bras Cardiol* 2012;98:528-36.
- López-Minguez JR, Eldoayen-Gragera J, Gonzalez-Fernandez R, et al. Immediate and one-year results in 35 consecutive patients after closure of left atrial appendage with the Amplatzer Cardiac Plug. *Rev Esp Cardiol* 2013;66:90-7.
- Ureña M, Rodes-Cabau J, Freixa X, et al. Percutaneous left atrial appendage closure with the AMPLATZER cardiac plug device in patients with nonvalvular atrial fibrillation and contraindications to anticoagulation therapy. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:96-102.
- Kefer J, Vermeersch P, Budts W, et al. Transcatheter left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation with Amplatzer cardiac plug: the Belgian Registry. *Acta Cardiol* 2013;68(6):551-8.
- Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol* 2013;61(25):2551-6.
- Tzikas A, Karagounis L, Bouktsi M, Drevelgas Aet al. Left atrial appendage occlusion with the Amplatzer Amulet for stroke prevention in atrial fibrillation: the first case in Greece. *Hellenic J Cardiol* 2013;54(5):408-12.

Поступила: 22.05.2014
Принята в печать: 20.06.2014