

Есть ли повод для оптимизма? Устройство Watchman Device как нефармакологический способ профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий

И.В.Жиров, Ю.Ф.Осмоловская, О.В.Черкавская,
А.М.Герасимов, А.П.Савченко, С.Н.Терещенко
НИИ кардиологии им А.Л.Мясникова,
РКНПК МЗСР РФ

В обзоре представлены современные способы нефармакологической профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. Дано сравнительное описание доказательной базы, эффективности и безопасности имеющихся методик.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромбоэмболические осложнения, эндоваскулярная аппликация ушка левого предсердия.

Is there a reason for optimism? Watchman Device for non-pharmacological thrombosis and embolism prevention in patients with atrial fibrillation

I.V.Zhirov, Yu.F.Osmolovskaya, O.V.Cherkavskaya,
A.M.Gerasimov, A.P.Savchenko, S.N.Tereshchenko
A.L.Myasnikov Cardiology SRC

Article presents a review of non-pharmacological thrombosis and embolism prevention methods in patients with atrial fibrillation. Authors compare evidence base, effectiveness and safety of these methods.

Keywords: atrial fibrillation, thromboembolic complications, left atrial appendage occlusion.

Несмотря на введенную систему стратификации больных мерцательной аритмией (МА) по степени

риска тромбоэмболий (ТЭ), в рутинной клинической практике по-прежнему риск инсульта и системных эмболий остается недооцененным [1–3, 8, 10]. В 2001 г. была предложена шкала CHADS₂ [2], позволяющая спрогнозировать риск инсульта индивидуально для каждого больного. В один балл оцениваются такие факторы, как хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст более 75 лет, сахарный диабет, а ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака или системные эмболии в анамнезе – в 2 балла. По количеству баллов к категории пациентов низкого и среднего риска относятся пациенты, имеющие 0 или 1 балл по шкале CHADS₂. Пациентам низкого риска показана терапия аспирином, для больных среднего риска возможен выбор между антикоагулянтами непрямого действия (АНД) (например, варфарином) и аспирином. Больные, получившие 2 и более баллов, имеют абсолютные показания для терапии АНД (варфарином).

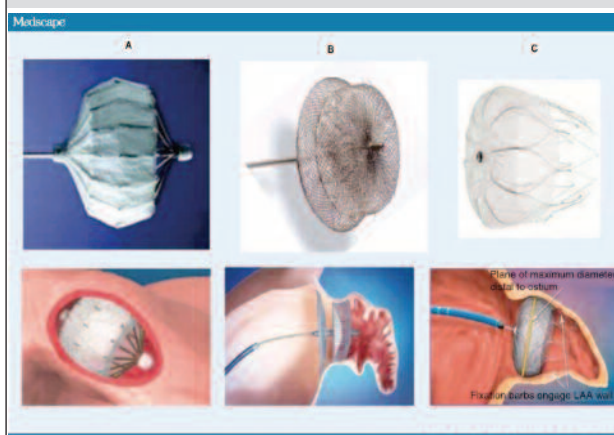
В 2009 г. группой исследователей под руководством G.Lip [4] была предложена новая система стратификации больных, названная CHA₂DS₂-VASc, которая вошла в Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК), изданные в 2010 г. Согласно рекомендациям ЕОК, выбор антитромботической терапии должен основываться на соотношении риска тромбоэмболических осложнений и риска кровотечений [2]. Обновленная версия рекомендаций оставила шкалу CHADS₂ как начальную оценку риска инсульта, а для более детального расчета риска тромбоэмболических событий ввела новую – CHA₂DS₂-VASc. По данной шкале факторы разделены на «большие» и «клинически-связанные небольшие». К большим относятся предшествующие ИИ/ТИА/системные эмболии и возраст ≥75 лет, а к «клинически-связанным небольшим» – хроническая сердечная недостаточность или бессимптомное снижение ФВ ЛЖ ≤40%, артериальная гипертензия, сахарный диабет, возраст 65–74 года, женский пол и сосудистые заболевания (ИМ, атеросклероз периферических артерий, атеросклероз аорты). Принципиальными изменениями в новой версии стали разделение возраста и оценка женского пола в качестве фактора риска. Больным, имеющим 1 «большой» или 2 «клинически-связанных небольших» фактора риска, относящихся к группе высокого риска тромбоэмболических осложнений (ТЭ), рекомендована терапия АНД, при отсутствии противопоказаний. Больные, имеющие 1 «клинически-связанный небольшой» фактор риска, имеют средний риск ТЭ, и им рекомендована терапия или АНД, или аспирином 75–325 мг. Пациентам с низким риском или отсутствием факторов риска возможно назначение аспирина 75–325 мг.

Таким образом, терапия непрямыми антикоагулянтами прочно заняла свою нишу, войдя в стандарты лечения для профилактики инсульта в группе пациентов с мерцательной аритмией и одним или более факторами риска инсульта. На основании данных двух метаанализов, включивших 28 044 пациентов, показано, что варфарин снижал риск инсульта на 37% (95% ДИ, 23–48%), повышал абсолютный риск внутримозговых кровоизлияний и больших кровоизлияний на 0,2% в год по сравнению с антиагрегантами, при этом достоверно снижал общую смертность на 26% и риск инсульта на 64% при сравнении с плацебо [5–7].

Сведения об авторе:

Жиров Игорь Витальевич – д.м.н., с.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова

Устройства для эндоваскулярной аппликации ушка левого предсердия. (А) Percutaneous Left Atrial Appendage Occluder (PLAATO) device; (В) Amplatzer Cardiac Plug; (С) WATCHMAN device.



Частота возникновения кровотечения напрямую зависит от интенсивности антикоагуляции, которую отражают значения МНО. По данным исследования SPIRIT [8], при каждом увеличении значений МНО на 0,5 единицы выше терапевтического диапазона риск геморрагического инсульта возрастает в 1,37 раза.

Таким образом, антикоагулянты непрямого действия являются незаменимыми препаратами, эффективность которых доказана для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных мерцательной аритмией. Однако краеугольным камнем безопасности терапии варфарином является патронаж больных, принимающих антикоагулянты, и обеспечение регулярного контроля МНО [10].

Обзор выполненных на сегодняшний день работ показал, что, по крайней мере, 90% тромбов в левом предсердии располагаются в ушке левого предсердия (УЛП) [1–3]. Анатомически ушко левого предсердия представляет собой трубчатую структуру от 2 до 4 см в диаметре, прикрепленную к левому предсердию, и по образному выражению считается «нашим самым смертельным приложением» [11]. Снижение сократительной способности левого предсердия приводит к растяжению и дилатации полости, тем самым вызывая стаз крови и формирование тромбов в УЛП. Целый ряд исследований был посвящен вопросу изучения формирования тромбов в полостях сердца у пациентов с МА. Так, например, в одном исследовании, среди 233 пациентов с МА, не принимавших варфарин, 34 (15%) имели тромбоз ЛП, при этом источником его образования у всех, кроме одного, было УЛП [12]. В аналогичном исследовании, включившем 272 пациента с МА неревматической природы, в 8% случаев встречались тромбы в ЛП, все из которых располагались в УЛП [13].

Принимая во внимание широкую распространенность МА, приводящей к повышению смертности от инсульта и сердечной недостаточности, сложности антикоагулянтной терапии и повышенный риск больших и малых кровотечений на этом фоне, анатомическую предрасположенность для формирования тромбов в УЛП, становится понятной идея создания оптимального и эффективного решения предупреждения инсульта и других тромбоэмболических осложнений при МА, основанной на «исключении» УЛП с имплантацией окклюдировывающего его полость устройства.

На сегодняшний день для решения этой задачи разработано 2 подхода: хирургический, заключающийся в ампутации или наружной окклюзии УЛП, и чрескожный, использующий устройства для закрытия ушка эндоваскулярным способом [14].

Хирургический метод, основу которого составляет один из 3 способов изоляции УЛП – простое зашивание ушка без ампутации; ушивание образовавшегося отверстия после иссечения, выполняемого как открытым доступом, так и из полости левого предсердия, с наложением швов либо посредством степлирующего устройства. Хирургическая изоляция УЛП, как правило, проводится в рамках других больших оперативных вмешательств, в большинстве случаев не приводя к полному его закрытию/исключению из кровообращения [12, 14].

Системы для эндоваскулярной аппликации ушка левого предсердия

Чрескожный подход для аппликации ушка левого предсердия является более новым и более перспективным подходом. В настоящий момент для коммерческого использования предложены три устройства – PLAATO, Watchman Device, Amplatzer, разли-

чающиеся между собой как по структуре, так и по уровню доказательной базы в отношении эффективности и безопасности.

В настоящий момент доказательная база по эффективности и безопасности имеется только для устройства Watchman Device (Atritech, USA), и мы считаем целесообразным подробнее остановиться именно на нем. Устройство представляет собой нитиловую рамку с фиксирующими краями и полиэфировым покрытием, размером от 21 до 33 мм в диаметре, имплантируемое трансептальным доступом с помощью катетерной проводниковой системы с установкой в устье ушка левого предсердия под контролем флюороскопии и/или чреспищеводного ЭХО-КГ [15–17].

Пилотное исследование, выполненное в 2007 г. с небольшим количеством больных, показало безопасность использования нового имплантируемого устройства Watchman Device (WD) и возможность проведения альтернативной нефармакологической профилактики тромбоэмболических осложнений [15]. В данном исследовании была выполнена имплантация WD 66 пациентам. Средний период наблюдения составил 740 ± 341 день. На 45-й день в 93% случаев постановки устройства (54 из 58) была отмечена успешная изоляция УЛП. У двух пациентов была зафиксирована эмболизация устройства, успешно устраненная эндоваскулярным доступом. У всех последующих 53 пациентов с установкой модифицированной модели WD случаев эмболизации не было. Среди осложнений были 2 тампонады сердца, 1 случай воздушной эмболии и 1 случай повреждения самого устройства во время процедуры, потребовавшие хирургического вмешательства, однако, не повлекшие за собой серьезных последствий. У 2 пациентов была ТИА, ни одного случая инсульта за все время не отмечено.

Результаты первого крупного, рандомизированного исследования PROTECT AF с использованием устройства WD были доложены в марте 2009 г. на конференции Американской коллегии кардиологов [16].

В PROTECT AF были включены 707 пациентов из 59 центров США и Европы с распределением в соотношении 2:1 (устройство/контроль). Исходная характеристика больных представлена в таблице.

В исследование были включены пациенты от 18 лет с пароксизмальной, персистирующей или постоянной формой мерцательной аритмии; с 1 и более баллами по шкале CHADS₂ (предшествующий инсульт или транзиторная ишемическая атака, ХСН, сахарный диабет, артериальная гипертензия, возраст 75

Исходная характеристика больных, рандомизированных в исследовании PROTECT AF (по 16)		
Параметры	Группа вмешательства (n=463)	Контрольная группа (n=244)
Возраст (годы)	71,8 (8,8; 46–95)	72,7 (9,2; 41–95)
Мужчины	326 (70,4%)	171 (70,1%)
Раса		
Азиаты	4 (0,9%)	1 (0,4%)
Афроамериканцы	6 (1,3%)	5 (2%)
Белые	425 (91,8%)	222 (91%)
Латиноамериканцы	25 (5,4%)	15 (6,1%)
Островные жители	1 (0,2%)	1 (0,4%)
Другие	2 (0,4%)	0
Факторы риска		
Шкала CHADS ₂		
1	157 (33,9%)	66 (27%)
2	158 (34,1%)	88 (36,1%)
3	88 (19%)	51 (20,9%)
4	37 (8%)	24 (9,8%)
5	19 (4,1%)	10 (4,1%)
6	4 (0,9%)	5 (2%)
ХСН	124 (26,8%)	66 (27%)
Артериальная гипертензия	413 (89,2%)	220 (90,2%)
75 лет и старше	190 (41%)	115 (47,1%)
Сахарный диабет	113 (24,4%)	72 (29,5%)
Предшествующая ТИА/инсульт	82 (17,7%)	49 (20,1%)
История применения варфарина		
Менее 1 года	254 (54,9%)	145 (59,4%)
1 год или более	203 (43,8%)	96 (39,3%)
Не было	6 (1,3%)	3 (1,2%)
Форма мерцательной аритмии		
Пароксизмальная	200 (43,2%)	145 (59,4%)
Персистирующая	97 (21%)	50 (20,5%)
Постоянная	160 (34,6%)	93 (38,1%)
Неизвестно	6 (1,3%)	2 (0,8%)
Начало мерцательной аритмии		
Менее 1 года	69 (14,9%)	50 (20,5%)
1 год или более	360 (77,8%)	182 (74,6%)
Нет данных	34 (7,3%)	12 (4,9%)
ФВ левого желудочка	57,3% (9,7; 30,82)	56,7% (10,1; 30–86)

лет и более). Пациентам проводилось чреспищеводное ЭХО-КГ через 45 дней, 6 мес и 1 год, дважды в год на протяжении 5 лет проводилась оценка клинического состояния, регулярная оценка МНО на всем протяжении терапии варфарином. Противопоказаниями для имплантации WD считались другие состояния, требующие постоянного приема варфарина, ФВ левого желудочка менее 30%, тромб в ушке левого предсердия, спонтанное ЭХО-контрастирование, по данным ЧПЭХО-КГ, за 2 сут до имплантации устройства, высокий риск открытого овального окна, значимый митральный стеноз (<1,5 см²), существующий выпот в перикарде >2±1 мм, опухоль сердца, осложненная атероматозная бляшка, расположенная в дуге или нисходящей части аорты [16].

После рандомизации пациенты начинали терапию варфарином (241 пациент), либо им проводилась имплантация устройства Watchman (408 успешных имплантаций), где терапия варфарином продолжалась до 45 дня с целью достижения полной эпителизации. При условии полного закрытия ушка левого предсердия или наличии остаточного краевого потока менее 5 мм в ширину на 45-й день при-

ем варфарина был отменен с переводом на комбинацию аспирина (81–325 мг) и клопидогреля 75 мг до 6-месячного срока, далее была продолжена монотерапия аспирином, в обратном случае – варфарин был продолжен. В контрольной группе пациенты получали варфарин на протяжении всего исследования (целевой уровень МНО поддерживался на уровне от 2 до 3), мониторинг МНО проводился терапевтом, по крайней мере, каждые 2 нед на протяжении 6 мес и, по крайней мере, 1 раз в месяц в последующем [16].

В ходе исследования 21 пациент, относившийся к группе вмешательства, и 18 из группы контроля умерли. Причиной смерти в группе вмешательства стал инсульт в 2 случаях, другая сердечно-сосудистая или неизвестная причина – в 4, вследствие других причин (уросепсис, рак и т.п.) – в 15. Ни одна из смертей не имела отношения к имплантированному устройству. В группе контроля вследствие инсульта умерли 6 пациентов, по другой сердечно-сосудистой или неизвестной причине – 6, по другой причине (пневмония и т.п.) – 6. Совокупный показатель смертности в группе вмешательства и группе конт-

роля был 3,0% (95% ДИ 1,3–4,6) против 3,1% (95% ДИ 0,8–5,4) на 1 году и 5,9% (95% ДИ 2,8–8,9) против 9,1% (95% ДИ 4,2–14,1) ко 2 году соответственно [16].

Уровень событий, отражающий главную эффективность, был 1,9 на 100 пациенто-лет в группе успешно леченых пациентов (95% ДИ 1,0–3,2), прекративших прием варфарина, в сравнении с 4,6 на 100 пациенто-лет (95% ДИ 2,6–6,8) в группе контроля (RR 0,4, 95% ДИ 0,19–0,91) [16].

Частота развития ишемического инсульта оказалась выше в группе вмешательства. У 1 пациента произошел инсульт после рандомизации, но до процедуры имплантации; среди пяти пациентов, у которых произошло ОНМК, имевшее непосредственную связь с процедурой имплантации, трое имели непродолжительные остаточные явления, двое умерли. Геморрагические инсульты случались реже в группе вмешательства. 5 из 6 геморрагических инсультов в контрольной группе были фатальными, при этом уровень МНО у всех находился в терапевтическом диапазоне. Геморрагический инсульт у одного пациента в группе вмешательства произошел в 45-дневный срок после имплантации на фоне приема варфарина, приведший к гибели больного [16].

Самым частым событием из категории основных по безопасности в группе вмешательства стал значимый выпот в перикарде (потребовавший чрескожного или хирургического дренирования), который был зарегистрирован у 22 (4,8%) пациентов. 15 из них проводился перикардиоцентез, 7 проводилось хирургическое вмешательство. Ни один пациент с выпотом в перикарде не умер, хотя сроки их госпитализации удлинлись в среднем на 4 сут. Следует отметить, что частота развития выпота в перикард четко зависела от опыта оперирующего хирурга, так среди 542 пациентов, кому проводилась попытка установки устройства, включая 93 нерандомизированных, значимый выпот случился в 7,1% (11/154) у первых трех пациентов в каждом центре и в 4,4% (17/388) среди последующих. Эмболизация устройства случилась у троих пациентов, одно было зафиксировано во время процедуры и два при проведении ЧПЭХО-КГ на 45-й день, при этом одно было устранено чрескожным путем с использованием сосудистой петли, двум проводилось хирургическое вмешательство [16].

Главным в ходе проведенного анализа стал вывод о том, что постановка WD показала себя не менее эффективной, чем терапия варфарином (RR 0,62, 95% ДИ 0,33–1,17) в отношении предупреждения всех инсультов, сердечно-сосудистой смерти и системной эмболии.

Дополнительный анализ структуры и частоты осложнений [17] при постановке WD показал, что безопасность процедуры имплантации WD, как и любых других эндоваскулярных вмешательств, всецело зависит от опыта оперирующего хирурга. По мере накопления практического опыта по имплантации WD частота осложнений прогрессивно уменьшается [17]. В современных клинических рекомендациях по фибрилляции предсердий именно система WD рассматривается как наиболее изученная альтернатива фармакологической профилактике тромбоэмболических осложнений [2, 3].

В рекомендациях по фибрилляции предсердий Европейского общества кардиологов-2010 раздел 4.1.8 посвящен нефармакологическим способам профилактики тромбоэмболических осложнений [2]. Кандидатами для установки специальных аппликационных систем в ушко левого предсердия являются пациенты с непереносимостью пероральных

антикоагулянтов. Показано, что только устройство Watchman Device имеет доказательную базу, достаточную для его сравнения со стандартной терапией.

Таким образом, несмотря на имеющиеся методики, на сегодняшний день только имплантацию устройства Watchman Device при определенных условиях можно рассматривать как реальную альтернативу антикоагулянтной терапии у пациентов с МА неревматической природы в широкой клинической практике.

Литература

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий. Рабочая группа по разработке рекомендаций: Л.А.Бокерия, А.Ш.Ревитшвили, Р.Г.Оганов, Ю.В.Шубик, и др. Вестник аритмологии, 2010; 59: 53–77.
2. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal, 2010, doi:10.1093/eurheartj/ehq278.
3. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2011;123:104–123.
4. Lip G, Nieuwlaar R, Pisters R et al. Refining Clinical Risk Stratification For Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-based Approach The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. CHEST. 2010;137: 263–272.
5. Hart RG, Benavente O, McBride R et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. Ann Intern Med. 1999;131:492–501.
6. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2007;146:857–867.
7. Fihn S.D., McDommel M., Matin D. et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. Ann Intern Med 1993; 118(7):511–20.
8. Gorter J.W. for the Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) and European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Neurology 1999;53:1319–27.
9. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2011;123: DOI: 10.1161/CIR.0b013e31820f14c0.
10. Кропачева Е.С., Панченко Е.П. Практические аспекты терапии варфарином. Кардиология 2005; Т 13, №19:1246–1249.
11. Johnson WD, Ganjoo AK, Stone CD et al. The left atrial appendage: our most lethal human attachment! Surgical implications. Eur J Cardiothorac Surg. 2000; 15: 31–37.
12. Al-Saady NM, Obel OA, Camm AJ. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. Heart. 1999; 82: 547–54.
13. Manning WJ. Atrial fibrillation, transesophageal echo, electrical cardioversion, and anticoagulation. Clin Cardiol. 1995; 18: 58, 114.
14. Whitlock RP, Healey JS, Connolly SJ. Left atrial appendage occlusion does not eliminate the need for warfarin. Circulation. 2009;120:1927–32.
15. Sick PB, Schuler G, Hauptmann KE et al. Initial Worldwide experience with the Watchman left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2007;49:1490–95.
16. Holmes D, Reddy VY, Turi Z et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomized non-inferiority trial. Lancet. 2009; 374:534–542.
17. 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;123:417–24.