

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С ИМПЛАНТИРОВАННЫМ ОККЛЮЗИРУЮЩИМ УСТРОЙСТВОМ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ. РЕЗУЛЬТАТЫ ПЯТИЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Давтян К. В., Калемберг А. А., Симонян Г. Ю., Топчян А. Г., Корецкий С. Н.

**Цель.** В данном исследовании мы поставили задачу оценить частоту тромбоэмболических событий у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) с имплантированными окклюдированным устройством ушка левого предсердия (УЛП).

**Материал и методы.** С 2012г в ФГБУ НМИЦ ПМ Минздрава России было имплантировано 102 окклюдированных устройства УЛП. Из них 44 устройства Watchman device (Boston Scientific), 55 устройств Amplatzer Cardiac Plug (AGA Medical), и 3 устройства Amulet (Abbott). Суммарный период наблюдения группы составил 304,8 пациенто-лет, средний период наблюдения составил 2,98±1,72 лет.

**Результаты.** За истекший период зарегистрирован 1 (0,98%) случай острого нарушения мозгового кровообращения и 1 (0,98%) случай транзиторной ишемической атаки. Контрольное чреспищеводное эхокардиографическое исследование было проведено у 100 пациентов, в 4 (4%) случаях был выявлен транзиторный тромбоз предсердной поверхности устройства без клинически значимых последствий.

**Заключение.** Имплантация окклюдированного устройства УЛП является альтернативой антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП, высоким тромбоэмболическим риском и невозможностью проведения консервативной профилактики тромбоэмболических осложнений.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(7):16–20

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-16-20>

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, ишемический инсульт, тромбоэмболический риск, геморрагический риск, антикоагулянтная терапия, окклюдер ушка левого предсердия.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Давтян К. В. — д.м.н., руководитель отдела нарушений ритма и проводимости сердца, ORCID: 0000-0003-3788-3997, Калемберг А. А.\* — к.м.н., м.н.с. отдела нарушений ритма и проводимости сердца, ORCID: 0000-0002-1124-7426, Симонян Г. Ю. — м.н.с., сердечно-сосудистый хирург отдела нарушений ритма и проводимости сердца, ORCID: 0000-0002-1118-5376, Топчян А. Г. — аспирант отдела нарушений ритма и проводимости сердца, ORCID: 0000-0001-7605-6316, Корецкий С. Н. — врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-6009-5775.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): [kallemberg87@gmail.com](mailto:kallemberg87@gmail.com)

ФП — фибрилляция предсердий, ОАК — оральные антикоагулянты, УЛП — ушко левого предсердия, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Рукопись получена 25.05.2018

Рецензия получена 06.06.2018

Принята к публикации 13.06.2018

## EFFICACY OF ISCHEMIC STROKE PREVENTION IN PATIENTS WITH IMPLANTED OCCLUDER OF THE LEFT ATRIUM. FIVE YEAR FOLLOW-UP

Davtyan K. V., Kalemberg A. A., Simonian G. Yu., Topchian A. G., Koretskiy S. N.

**Aim.** In the study we set an aim to evaluate the rate of thromboembolic complications in atrial fibrillation (AF) patients with implanted occluding device of the left atrium appendage (LAA).

**Material and methods.** Beginning at 2012, in the study center, 102 LAA occluders were implanted, of those 44 Watchman device (Boston Scientific), 55 Amplatzer Cardiac Plug (AGA Medical), and 3 Amulet (Abbott). Total follow-up 304,8 patient-years, mean follow-up duration 2,98±1,72 y.

**Results.** During the period, 1 (0,98%) case of acute stroke was registered and 1 case of transient cerebral ischemia. Control transesophageal assessment was done in 100 patients, in 4 (4%) cases there was transient thrombosis of atrial area of the device with no significant outcomes.

**Conclusion.** Implantation of the LAA occluder is an alternative for anticoagulation in AF patients with high thromboembolic and not possible drug prevention.

Russ J Cardiol. 2018;23(7):16–20

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-16-20>

**Key words:** atrial fibrillation, ischemic stroke, thromboembolic risk, hemorrhagic risk, anticoagulation, left atrium occluding device.

**Conflicts of interest:** nothing to disclose.

National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Davtyan K. V. ORCID: 0000-0003-3788-3997, Kalemberg A. A. ORCID: 0000-0002-1124-7426, Simonian G. Yu. ORCID: 0000-0002-1118-5376, Topchian A. G. ORCID: 0000-0001-7605-6316, Koretskiy S. N. ORCID: 0000-0001-6009-5775.

Фибрилляция предсердий (ФП) — одно из наиболее часто встречающихся нарушений ритма сердца, которое приобретает характер пандемии. Ассоциированный с ФП риск инсультов является наиболее значимым клиническим следствием данного заболевания

и, поскольку оказывается непосредственным механизмом длительной инвалидизации или смерти.

Оральные антикоагулянты (ОАК) эффективно уменьшают риск ишемического инсульта у пациентов с ФП [1]. Однако это преимущество неразрывно

связано с повышением риска кровотечений, в том числе интракраниальных. Для основной группы пациентов с ФП, которые не имеют повышенный базовый риск кровотечений, были проведены крупные многоцентровые рандомизированные клинические исследования, которые доказали приемлемое соотношение эффективности и безопасности приема антагонистов витамина К, новых ингибиторов фактора Ха аписабана, эдоксабана, ривароксабана и ингибитора тромбина дабигатрана [2-6]. Однако нужно отметить, что в ходе набора групп данных исследований, пациенты, которые недавно перенесли кровотечение или имели сопутствующее клиническое состояние, повышающее его риск, были исключены [2-5].

По статистике у 1 из 8 пациентов с ФП имеется противопоказание для приема ОАК [7]. Годовой риск инсульта в данной группе пациентов составляет около 6,7%, при этом более трети из этих событий будут фатальными [7]. Поскольку данные пациенты выходят за рамки критериев включения клинических исследований ОАК, в настоящий момент остается неопределенным понимание рациональности профилактики ишемического инсульта методом консервативной терапии в этой группе.

Ушко левого предсердий (УЛП) является основным источником тромбоэмболии в более чем 90% ишемических инсультов у пациентов с ФП. По этой причине идея локального подхода как альтернативы системной гипокоагуляции стала основой к появлению методов хирургического, а в последующем и эндоваскулярного лечения пациентов с ФП. Наиболее распространенным методом такого подхода стало появление окклюдеров УЛП.

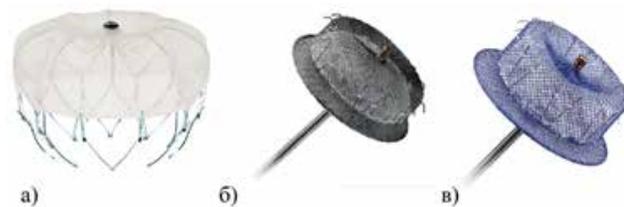


Рис. 1. Устройства для закрытия ушка левого предсердия: а) Watchman device, б) Amplatzer Cardiac Plug, в) Amulet.

Первой эндоваскулярной системой для окклюзии УЛП стало устройство PLAATO, которое был испытано в 2001г [8]. В последующем появились многочисленные ее аналоги, такие как Watchman device (Boston Scientific), Amplatzer Cardiac Plug (St. Jude Medical), Amplatzer Amulet (Abbott) и другие (рис. 1).

Окклюзирующая терапия как прямая альтернатива ОАК была неоднократно исследована в группе пациентов с невозможностью проведения консервативной профилактики ишемического инсульта [9]. Однако следует отметить, что результаты не позволили ее использовать в широкой клинической практике из-за высокого риска интраоперационных осложнений и значительной стоимости устройств (рис. 2, 3). Но в то же время, необходимо сказать, что в целевой группе пациентов, а именно с противопоказанием к приему ОАК, исследований так и не было проведено. Тем не менее, с 2012г было принято решение о возможности использования данных окклюзирующих систем у пациентов с ФП, высоким риском тромбоэмболических осложнений и невозможностью приема ОАК [10]. С накоплением данных клинических исследований и появлением регистров имплантации окклюзирующих устройств было пока-

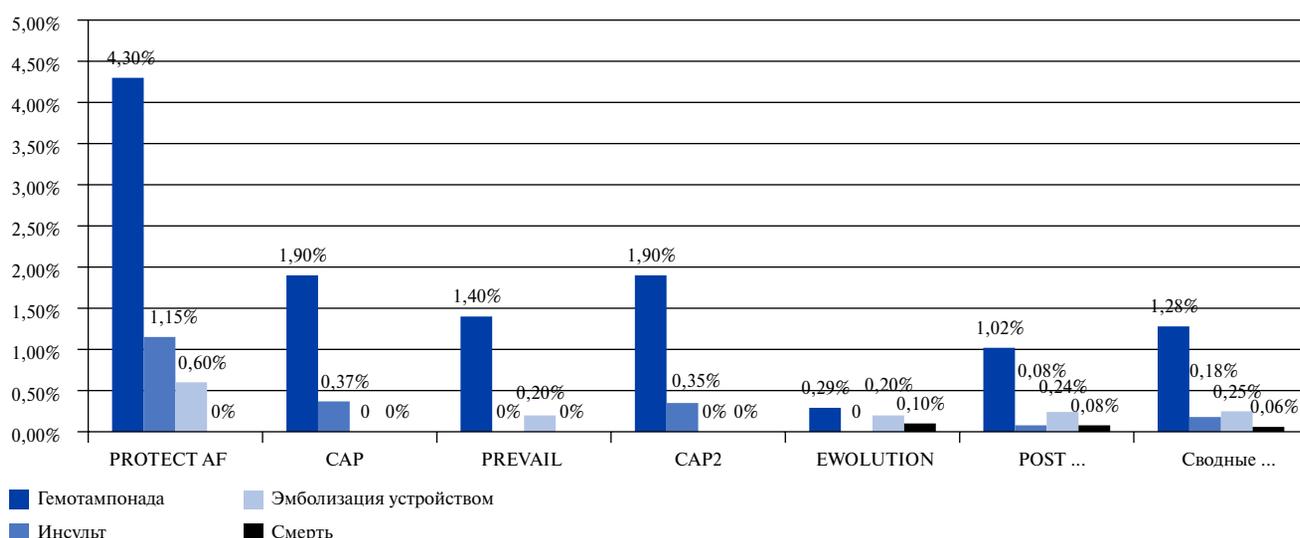
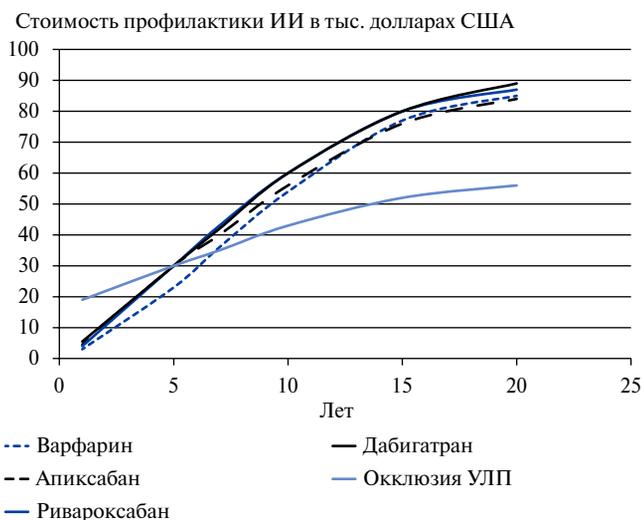


Рис. 2. Частота интраоперационных осложнений в исследованиях/регистрах: PROTECT AF, CAP, PREVAIL, CAP2, EWOLUTION, POST-FDA APPROVAL.

Примечание: CAP — Continued Access to PROTECT AF registry, CAP2 — Continued Access to PREVAIL registry, PREVAIL — Prospective Randomized Evaluation of the Watchman LAA Closure Device In Patients With Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy, PROTECT AF — Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation, EWOLUTION – Registry on Watchman Outcomes in Real-Life Utilization, FDA – U. S. Food and Drug Administration.



**Рис. 3.** Стоимость профилактики ишемического инсульта в расчете на одного пациента.

**Примечание:** стоимость указана в долларах США.

зано, что безопасность эндоваскулярного вмешательства [11] и ожидаемый эффект от закрытия УЛП неуклонно растет, что отразилось в первую очередь на выживаемости пациентов (данные 5-летнего наблюдения исследования PROTECT AF) [9].

А если взять в расчет стоимость консервативной терапии за этот период, то стало очевидно, что дороговизна окклюдизирующей терапии нивелируется в течение 5-7 лет с момента проведения вмешательства [12].

Учитывая вышеописанное, с появлением накопленного опыта эндоваскулярных вмешательств у пациентов с ФП и невозможностью приема ОАК в отдельных клинических ситуациях становится очевидным, что путь локального подхода в профилактике ишемического инсульта дает основание полагать о будущем расширении клинического применения окклюдизирующих устройств.

### Материал и методы

С 2012г по 2018г в ФГБУ НМИЦ ПМ Минздрава России было выполнено 102 процедуры эндоваскулярной окклюзии УЛП пациентам с ФП. Показаниями к имплантации окклюдизирующего устройства УЛП являлись невозможность приема антикоагулянтной терапии или высокий риск кровотечений в условиях ее применения, либо ее неэффективность (рецидивирующий тромбоз УЛП в условиях приема ОАК) (табл. 1).

Всего было выполнено 44 имплантации устройств Watchman device, 55 имплантаций устройств Amplatzer cardiac Plug и 3 имплантации устройства Amulet.

Клинико-демографическая характеристика групп пациентов представлена в таблице 2.

Наблюдение в период 3 месяцев после имплантации осуществлялось в виде очного консультирования и далее путем телефонной связи с выборочным вызо-

**Таблица 1**

### Клинические показания для имплантации окклюдера УЛП

Клинические показания для имплантации окклюдера УЛП	Количество пациентов — n (%)
Противопоказание к применению ОАК	55 (54%)
Ожидаемый высокий риск кровотечений в условиях применения ОАК	42 (41%)
Неэффективность применения ОАК	5 (5%)
Суммарно	102 (100%)

**Таблица 2**

### Клинико-демографическая характеристика пациентов

Возраст	69±6,9 лет
Женский пол	68% (70)
Фибрилляция предсердий:	– пароксизмальная 44% (45)
	– персистирующая 16% (17)
	– постоянная 39% (40)
ОНМК в анамнезе	78% (80), на фоне АКТ — 9% (10)
Геморрагические события	66% (67), на фоне АКТ 50% (51)
СКФ	59,4±16,6 мл/мин
Средний уровень CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc	4,57±1,42
Средний уровень HAS-BLED	3,91±0,92

**Таблица 3**

### Наблюдаемые интра- и послеоперационные (1-7 день) осложнения в группе

Тип осложнения	Количество пациентов — n (%)
Гемотампонада	1 (0,98%)
Периферическое большое кровотечение	1 (0,98%)
Периферическое малое кровотечение	1 (0,98%)
ОНМК	0 (0%)
ОИМ	1 (0,98%)
Воздушная эмболия	1 (0,98%)
Дислокация устройства	0 (0%)
Всего	5 (4,9%)
Всего с летальным исходом	2 (1,96%)

вом пациентов для дополнительного клинико-инструментального обследования в случае необходимости.

Суммарный срок наблюдения всей группы пациентов составил 304,8 пациентолет. Средний период наблюдения пациента составил 2,98±1,72 года.

### Результаты

В ходе эндоваскулярных вмешательств в 100% случаев удалось успешно имплантировать окклюдизирующее устройство УЛП. В 2 случаях наблюдались клинически значимые кровотечения, одно из которых

Таблица 4

Частота развития тромбоза предсердной поверхности окклюдера УЛП в ходе контрольной чреспищеводной эхокардиографии на 45 сутки с момента вмешательства

Тип окклюдера	Количество пациентов — n (%)	Частота тромбоза — n (%)
Watchman device	43 (43%)	4 (9,3%)
Amplatzer Cardiac Plug	54 (54%)	0 (0%)
Amulet	3 (3%)	0 (0%)
Всего	100 (100%)	4 (4%)

Таблица 5  
Частота развития клинических событий в группе наблюдения

Нарушение мозгового кровообращения	Количество пациентов — n (%)
Ишемический инсульт	1 (0,98%)
Транзиторная ишемическая атака	1 (0,98%)
Геморрагический инсульт	0 (0%)
Не системная тромбоэмболия	0 (0%)
Большое кровотечение	3 (2,94%)
Общая смертность	12 (12,12%)
Годовой риск события	5,59%

привело к летальному исходу в 1-е сутки после окклюзии. 1 пациент на 5-е сутки после вмешательства перенес фатальный острый инфаркт миокарда (ОИМ). Характеристика интра- и послеоперационных осложнений представлена в таблице 3.

В ходе инструментального обследования на 45 сутки после операции у 4 (3,9%) пациентов был выявлен тромбоз предсердной поверхности устройства, который был разрешен путем временного назначения низкомолекулярных гепаринов без клинически значимых последствий (табл. 4).

Один (0,98%) пациент через 3 года с момента оперативного вмешательства перенес ОНМК. В одном случае через 1,5 года с момента вмешательства наблюдалась транзиторная ишемическая атака (табл. 5). В обоих случаях ишемические события развились на фоне гипертонического криза и не имели достоверных данных за тромбоэмболический генез.

Общая смертность составила 3,98% в год, при этом в двух случаях из 12 (16,7%) смерть была достоверно ассоциирована с вмешательством. В одном случае, как было ранее описано, смерть наступила ввиду обширного кровотечения в первые сутки после окклюзии, в другом случае причиной смерти явилась острая тампонада через 1 год после вмешательства на фоне некротического пролежня УЛП устройством. В 10 (83,3%) случаях причиной смерти являлись не ассоциированные с вмешательством причины (онкология, ИБС, ХСН, травмы и другие). Также следует отметить, что данных за тромбоэмболический генез всех летальных исходов получено не было.

В ходе наблюдения связь с 3 пациентами была утеряна.

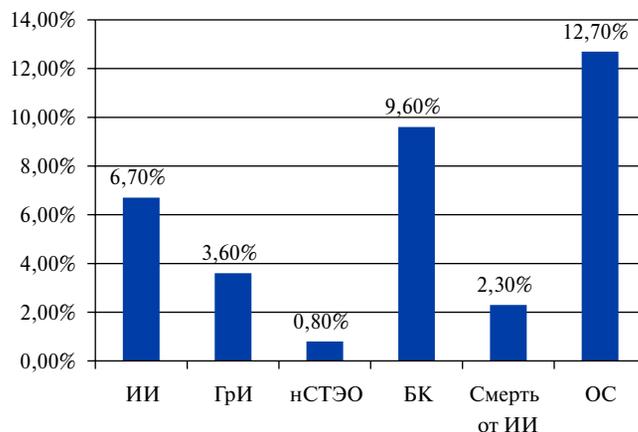


Рис. 4. Годовой риск клинических событий в группе пациентов с ФП, высоким тромбоэмболическим риском и противопоказанием к приему АКТ. Данные Truven Health MarketScan Commercial and the Medicare Supplemental Research databases. Общее число включенных в группу наблюдения — 43248 пациентов. Сокращения: ИИ — ишемический инсульт, Гри — геморрагический инсульт, нСТЭО — несистемная тромбоэмболия, БК — большое кровотечение, ОС — общая смертность.

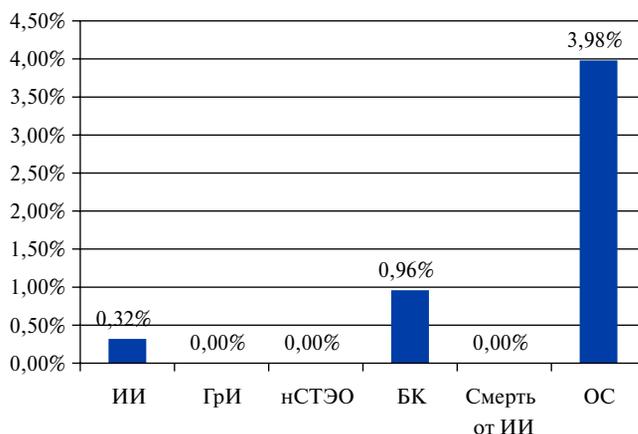


Рис. 5. Годовой риск клинических событий в группе наблюдения НИИЦ ПМ Минздрава России.

Сокращения: ИИ — ишемический инсульт, Гри — геморрагический инсульт, нСТЭО — несистемная тромбоэмболия, БК — большое кровотечение, ОС — общая смертность.

### Обсуждение

Предикторный годовой риск тромбоэмболических осложнений в группе наблюдения колебался от 2,2% до 9,8% в зависимости от суммы баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc. В ходе нашего исследования было показано, что у пациентов с ФП и высоким

риском тромбоэмболических осложнений наблюдаемая частота ишемических событий после имплантации окклюдированного устройства УЛП была значительно ниже ожидаемой (рис. 4 и 5). Окклюдированная терапия остается рискованным хирургическим вмешательством, учитывая частоту интра- и послеоперационных осложнений, наиболее значимыми из которых являются кровотечения [13]. Но следует учесть высокую коморбидность включенных пациентов, которая в первую очередь и определяла показания к вмешательству. Вероятно, использование данного подхода у пациентов с возможностью приема ОАК будет значительно безопаснее.

Следует отметить, что результаты проведенного наблюдения имеют ограниченное значение ввиду малой выборки и разнородности клинико-демографических показателей включенных пациентов.

Тромбоз предсердной поверхности окклюдированного устройства является достаточно частым осложнением процедуры [14], однако в большинстве случаев эффективно разрешается временной коррекцией медикаментозной терапии и в редких случаях приводит к тромбоэмболическому событию. Тем не менее, ранее было показано, что среди пациентов с развившимся послеоперационным тромбозом риск тромбоэмболического события ожидаемо выше, нежели в группе без такого [15]. В нашем случае у пациентов с детектированным тромбозом окклюдера клинических последствий не отмечалось, что по всей вероятности связано с ранним чреспищеводным эхокардиографическим контролем после вмеша-

тельства и своевременным назначением низкомолекулярных гепаринов. Таким образом, окклюдированная терапия является не одномоментным хирургическим вмешательством, а комплексом мероприятий, включающих подготовку к вмешательству, имплантацию окклюдера УЛП и длительный период наблюдения с обязательным включением чреспищеводного эхокардиографического контроля.

### Заключение

Окклюзия УЛП является новым перспективным методом профилактики ишемического инсульта у пациентов с ФП и высоким риском тромбоэмболических осложнений. Внедрение его в клиническую практику сопровождалось ожидаемыми сложностями, учитывая высокую стоимость устройств и их техническую сложность. Однако принимая во внимание техническое усовершенствование и модернизацию инструментальных средств, ожидаемое снижение их стоимости, в будущем можно предположить расширение применения методики как на пациентов с противопоказанием к ОАК, так и вероятно в качестве их прямой альтернативы. Лечение ФП неуклонно имеет тенденцию к все большему применению эндоваскулярных методик, что также ожидаемо может привести к комбинированию вмешательств с включением в них окклюзии УЛП.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература

- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857-67. doi:10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093-104. doi:10.1056/NEJMoa1310907.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383:955-62. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
- Redfors B, Gray WA, Lee RJ, et al. Patients With Atrial Fibrillation Who Are Not on Anticoagulant Treatment Due to Increased Bleeding Risk Are Common and Have a High Risk of Stroke. *JACC: Clinical Electrophysiology.* 2017;3,12:1369-76. doi:10.1016/j.jacep.2017.04.024.
- Sievert H, Lesh MD, Trepels T, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience. *Circulation.* 2002;105(16):1887-9. doi:10.1161/01.CIR.0000015698.54752.6D.
- Reddy VY, Doshi ShK, Kar S, et al. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAL and PROTECT AF Trials. *Journal of the American College of Cardiology.* 2017;70,24:2964-75. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.021.
- Camme AJ, Lip GYH, De Caterina R, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012;33:2719-47. doi:10.1093/eurheartj/ehs253.
- Post-Approval U.S. Experience With Left Atrial Appendage Closure for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Jan;24;69(3):253-61. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.010.
- Reddy VY, Akehurst RL, Amorosi SL, et al. Cost-Effectiveness of Left Atrial Appendage Closure With the WATCHMAN Device Compared With Warfarin or Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Secondary Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Stroke.* 2018;49:1464-70, originally published May 8, 2018. doi:10.1161/STROKEAHA.117.018825.
- Prevention and Management of Complications of Left Atrial Appendage Closure Devices Price, Matthew J. *Interventional Cardiology Clinics.* 2013;3,2:301-11. doi:10.1016/j.iccl.2013.12.001.
- Laurent F, Cinaud A, Brigadeau F, et al. Device-Related Thrombosis After Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion for Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018;71,14:1528-36. doi:10.1016/j.jacc.2018.01.076.
- Dukkipati SR, Kar S, Holmes DR, et al. Device-Related Thrombus After Left Atrial Appendage Closure: Incidence, Predictors, and Outcomes. *Reddy Circulation.* 2018;CIRCULATIONAHA.118.035090, originally published May 11, 2018. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035090.