

На правах рукописи

Певзнер Дмитрий Вольфович

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

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва, 2023 г.

Работа выполнена в НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова
Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский
исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, профессор, академик РАН **Чазова Ирина Евгеньевна**

Официальные оппоненты:

Гордеев Иван Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии им. академика П.Е. Лукомского лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Орлова Яна Артуровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом возраст-ассоциированных заболеваний обособленного подразделения МНОЦ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Напалков Дмитрий Александрович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.029.02 по присуждению ученой степени доктора медицинских наук Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, д. 15А

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (121552, г. Москва ул. Академика Чазова, д.15А) и на сайте <https://cardioweb.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2023 года

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Ускач Татьяна Марковна

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

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 [Benjamin и соавт., 2019 г.]. 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 [Lee и соавт., 2018 г.]. Было показано, что риск ИИ у больных с ФП повышен в 5 раз, а 10-12% всех ИИ являются осложнением этой аритмии [Фремингемское исследование, Wolf и соавт., 1978 г.].

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 [Hsu и соавт., 2016 г.]. Основными причинами не назначения 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% [Raparelli и соавт., 2017 г.], каждый третий пациент принимает антикоагулянт менее 80% времени наблюдения [Ozaki и соавт., 2020 г.], к 1,3

годам лишь 60% пациентов сохраняют приверженность к терапии [Yao и соавт., 2016 г.]. Среди пациентов, принимающих варфарин, лишь в 59% измерений МНО остается в терапевтическом диапазоне [Rokorney и соавт., 2016 г.].

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 (PROTECT-AF, PREVAIL, PRAGUE-17) эффективность и безопасность окклюдеров УЛП была показана в сравнении с варфарином [Holmes и соавт., 2019 г.; Reddy и соавт., 2014 г.] и ПОАК [Osmancik и соавт., 2020 г.]. 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.

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность имплантации устройств, окклюзирующих 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 тромбоемболических 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 тромбоемболических 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 тромбоемболических 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.

Практическая значимость

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.

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.

Внедрение результатов исследования

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

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

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

Публикации

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, в том числе 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 квартиля (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 ЧПЭхоКГ, а также в создании базы данных, статистической обработке результатов, анализе и интерпретации полученных данных. Диссертация и автореферат написаны автором лично.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы

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). Отбор пациентов проводился согласно утвержденным критериям включения и невключения (Таблица 1).

Таблица 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.

Общая демографическая и клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование согласно критериям включения и невключения для обоих разделов работы, представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Исходная клиничко-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)
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)

Таблица 2 (продолжение) – Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов в исследовании

Параметр	Значение (n = 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)
Лаппаконитина гидробромид, % (n)	12,9% (49/379)

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 = 134);
- когорта II – пациенты без противопоказаний к длительному приему АК (n = 245).

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.

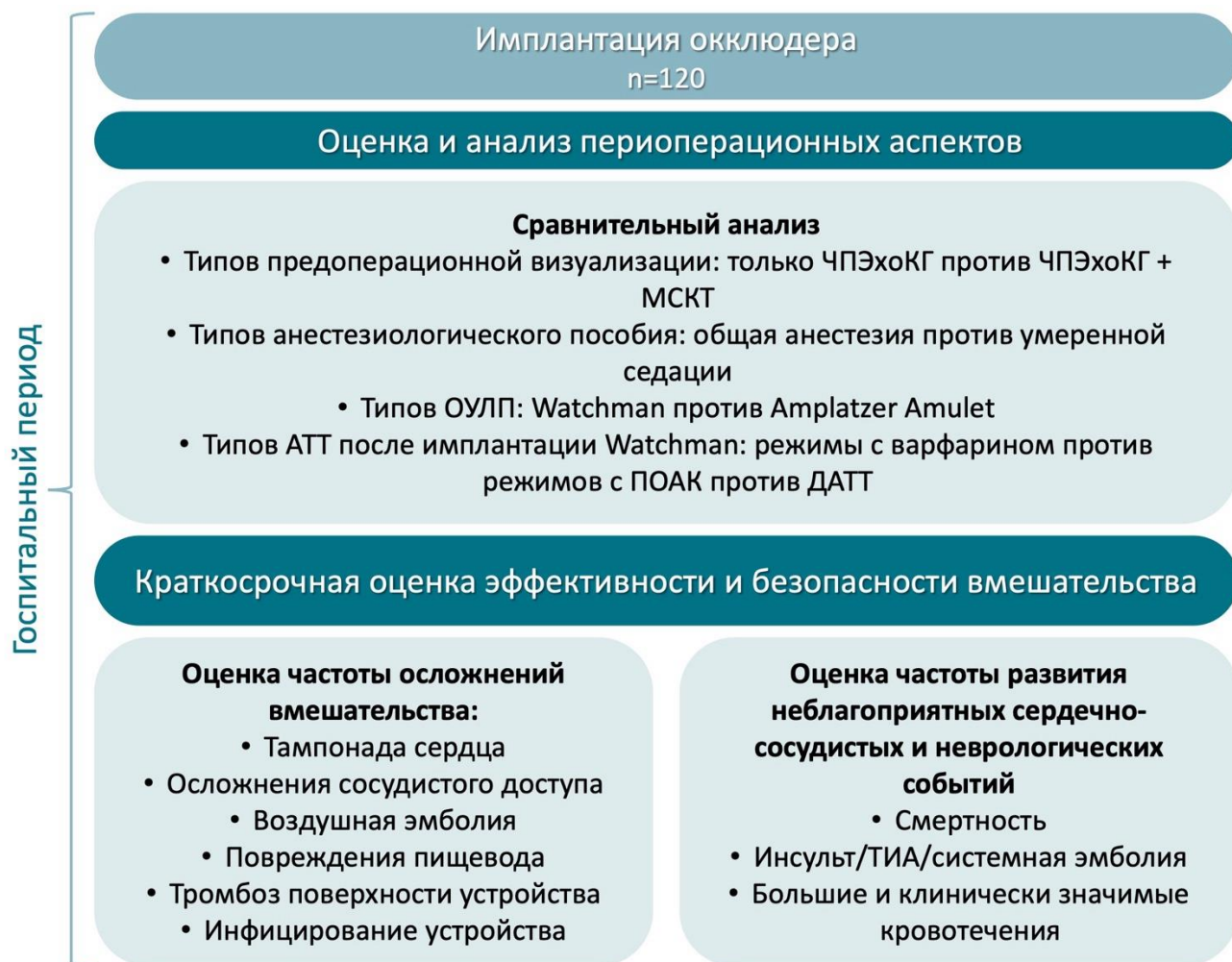
Графически общий протокол исследования представлен на Рисунке 1.

А



Рисунок 1 – графическое представление дизайна исследования. А – общая структура исследования, состоящего из двух этапов, Б – первый этап исследования, В – второй этап исследования.

Б



В



Рисунок 1 (продолжение) – графическое представление дизайна исследования. А – общая структура исследования, состоящего из двух этапов, Б – первый этап исследования, В – второй этап исследования.

Статистический анализ

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.

Кривые дожития были построены по методу Каплан-Мейера с оценкой статистической значимости с помощью лог-ранк критерия Манталя-Кокса. Для выявления предикторов неблагоприятных исходов использовался многофакторный

анализ методом регрессии Кокса с расчетом скорректированного отношения рисков (AHR, 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.

Результаты исследования и их обсуждения

Ранние исходы оперативного вмешательства

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 отказом от приема АК. Структура противопоказаний к длительному приему АК у пациентов из когорты I представлена на Рисунке 2.

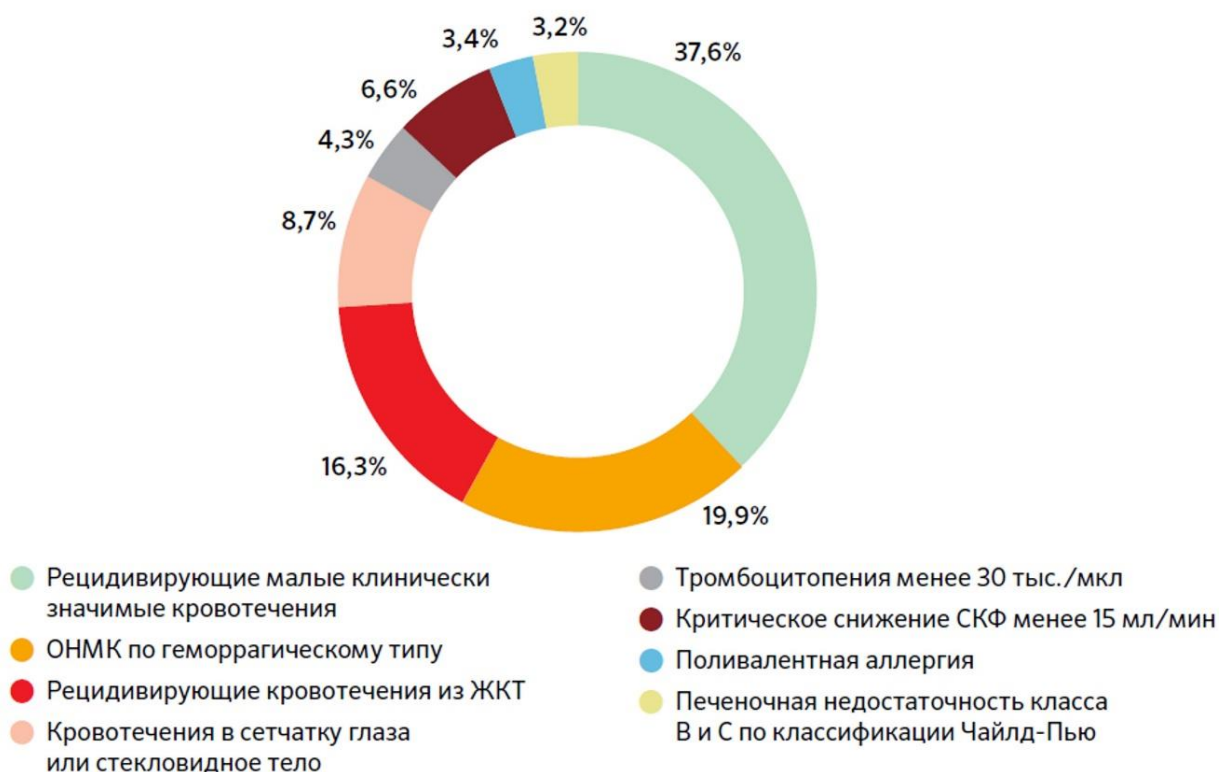


Рисунок 2 – Структура противопоказаний к длительному приему АК у пациентов в группе окклюдера из когорты I (n = 74)

Медиана возраста пациентов в группе окклюдера составила 66,5 лет (ИКР: 59,3-72,0), 50% среди них были женщины. 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. 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.

Результаты оперативного вмешательства представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Данные оперативного вмешательства в основной группе, включая периоперационные и внутригоспитальные исходы

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	
Клинически значимый интрапроцедурный гемоперикард	0,8% (1/120)
Осложнения сосудистого доступа:	5,8% (7/120)
• артериовенозное соустье, тромбоз	0,8% (1/120)
• пульсирующая гематома	
• неппульсирующая гематома	0,8% (1/120)
• неппульсирующая гематома, соответствующая критериям большого кровотечения	3,3% (4/120)
	0,8% (1/120)
Малое кровотечение места сосудистого доступа	1,7% (2/120)
ОПП	0,8% (1/120)

Таблица 4 (продолжение) – Данные оперативного вмешательства в основной группе, включая периоперационные и внутригоспитальные исходы

Параметр	Значение
Другие осложнения	
Внутрибольничные инфекции, не связанные с местом доступа:	
• пневмония	4,2% (5/120)
• цистит	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)

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.

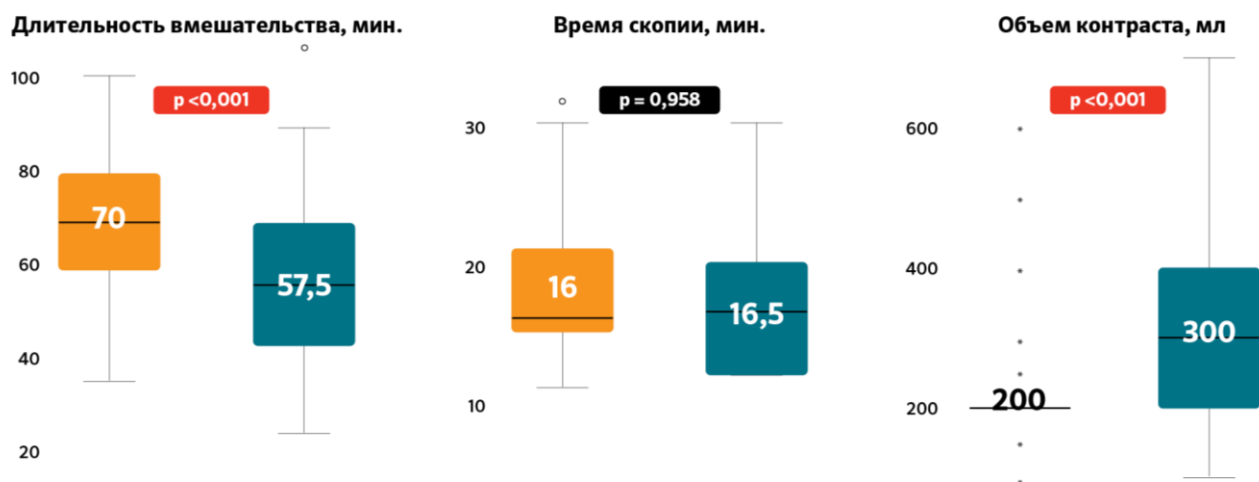
Медиана времени пребывания пациентов группы окклюдера в стационаре, включая время предоперационного обследования, составила 9,5 (ИКР: 8-12,75) дней.

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

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. Мы оценили роль МСКТ сердца с внутривенным контрастированием в предоперационном периоде с точки зрения повышения технического успеха вмешательства и снижения частоты перипроцедурных осложнений (Рисунок 3).

А

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



Б

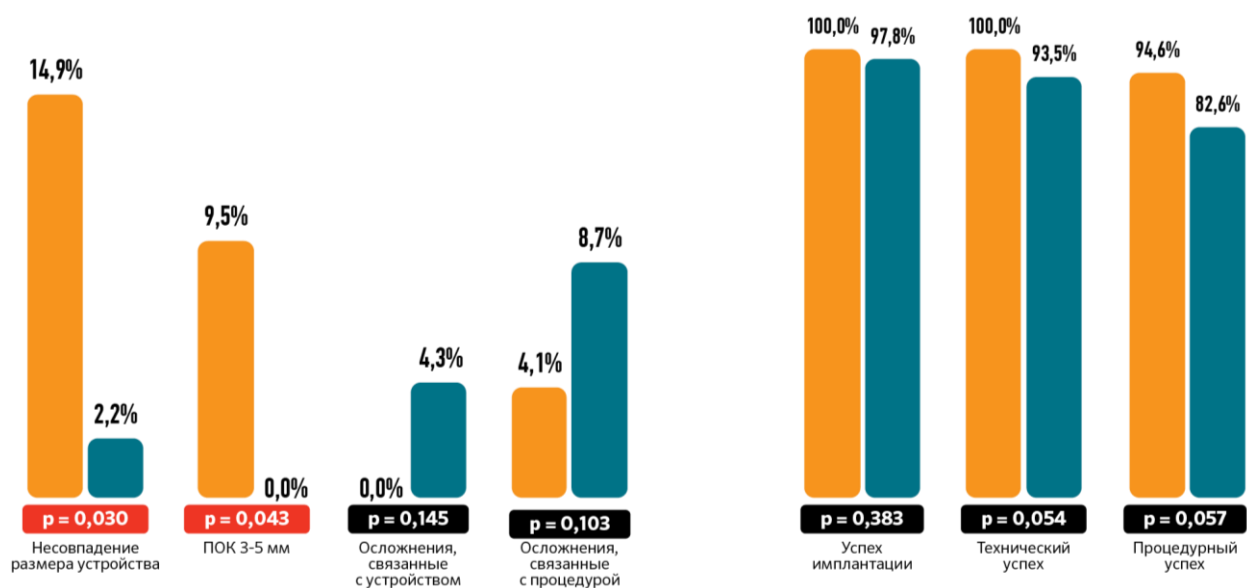


Рисунок 3 – Внутригоспитальные исходы вмешательства в когортах МСКТ (-) и МСКТ (+). А. Характеристики вмешательства. Б. Ранние исходы

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 (-).

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.

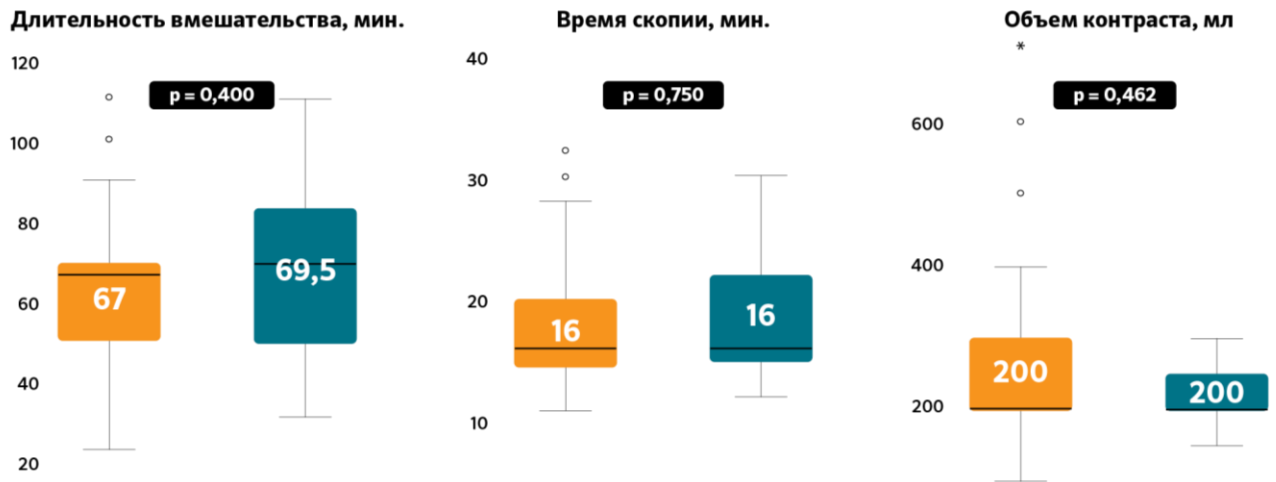
Сопоставление методов анестезиологического пособия

Исследование связи метода анестезиологического пособия с исходами имплантации окклюдеров УЛП было выполнено в рамках задач исследования. 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. Фактически 3 пациентам, которым было запланировано проведение оперативного вмешательства под седацией, потребовалась конверсия метода анестезиологического пособия до общей анестезии (13%; 3/23).

При анализе исходов вмешательства в зависимости от типа анестезиологического пособия (Рисунок 5) 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. В исследованиях Kleineske и соавт. и Piyada и соавт. наблюдалось аналогичное отсутствие статистически значимых различий по каким-либо внутригоспитальным осложнениям между группами ОА и внутривенной седации.

А

Общая анестезия n=100
 Внутривенная седация n=20



Б

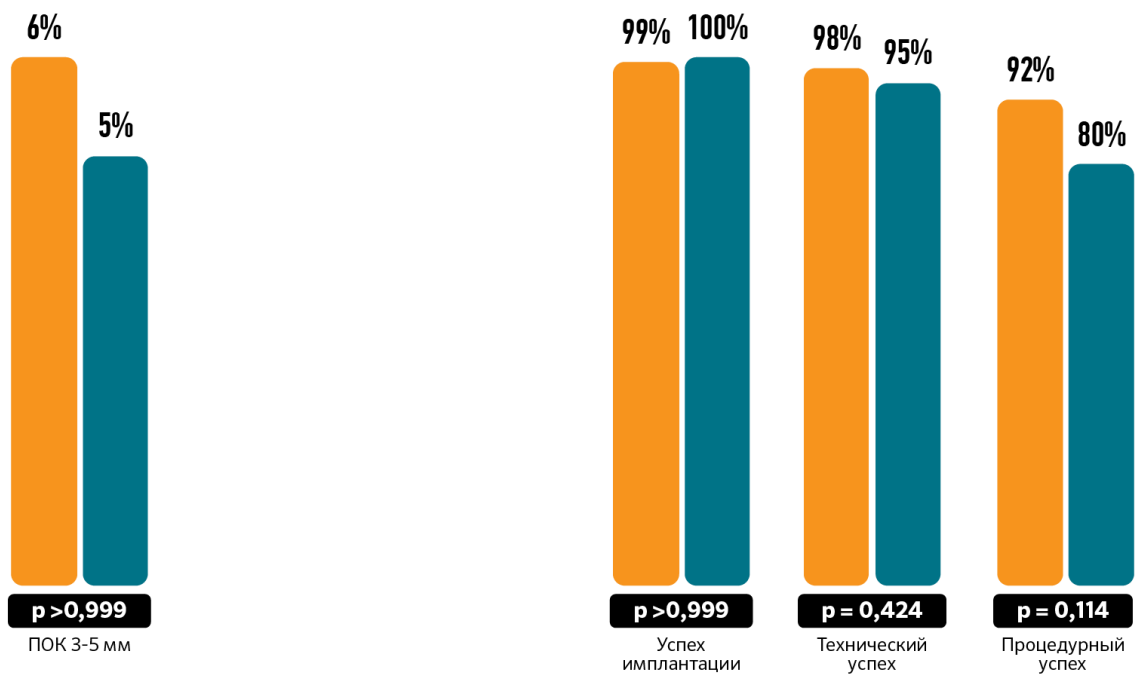


Рисунок 5 – Основные исходы в группе окклюдера у пациентов после вмешательства под общей анестезией или умеренной внутривенной седацией. А. Характеристики вмешательства. Б. Ранние исходы

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

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). Один пациент из группы окклюдера, которому в итоге имплантировать устройство не удалось, был исключен из данного субанализа. 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 данные ЭхоКГ и анатомию УЛП в обеих когортах (Таблица 5).

Таблица 5 – Особенности анатомии УЛП по данным предоперационной визуализации в когортах пациентов с различными типами окклюдеров УЛП

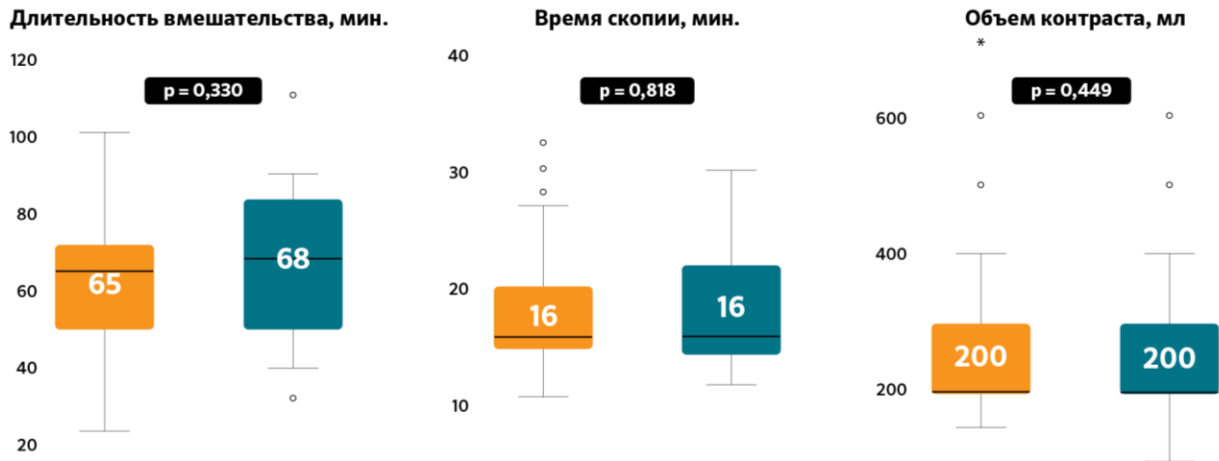
Параметр	Watchman (n = 92)	Amplatzer Amulet (n = 27)	p
Трансторакальная ЭхоКГ (n = 119)			
Индекс объема ЛП, мл/м ²	55,7 (ИКР: 44,5-66,5)	57,6 (ИКР: 40,9-64,8)	0,780
КДР ЛЖ, см	5,3 (ИКР: 5,0-5,7)	5,3 (ИКР: 4,8-5,6)	0,478
СДЛА, мм рт.ст.	30 (ИКР: 27,5-39)	30 (ИКР: 27,5-35)	0,330
Чреспищеводная ЭхоКГ (n = 119)			
Тип анатомии УЛП:			
• куриное крыло	43,5% (40/92)	51,9% (14/27)	0,522
• ветряной носок	32,6% (30/92)	37,0% (10/27)	
• цветная капуста	12,0% (11/92)	3,7% (1/27)	
• кактус	12,0% (11/92)	7,4% (2/27)	
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 СЭЖ:			
• 0	1,1% (1/92)	0% (0/27)	0,008 рп-ш = 0,002
• I	4,3% (4/92)	3,7% (1/27)	
• II	78,3% (72/92)	48,1% (13/27)	
• III	10,9% (10/92)	40,7% (11/27)	
• IV	5,4% (5/92)	7,4% (2/27)	
ДМПШ/ООО	13,2% (12/91)	18,5% (5/27)	0,536

Мы оценили параметры оперативного вмешательства и внутригоспитальные исходы у пациентов в обеих когортах (Рисунок 6). 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 ($p < 0,001$).

А

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



Б

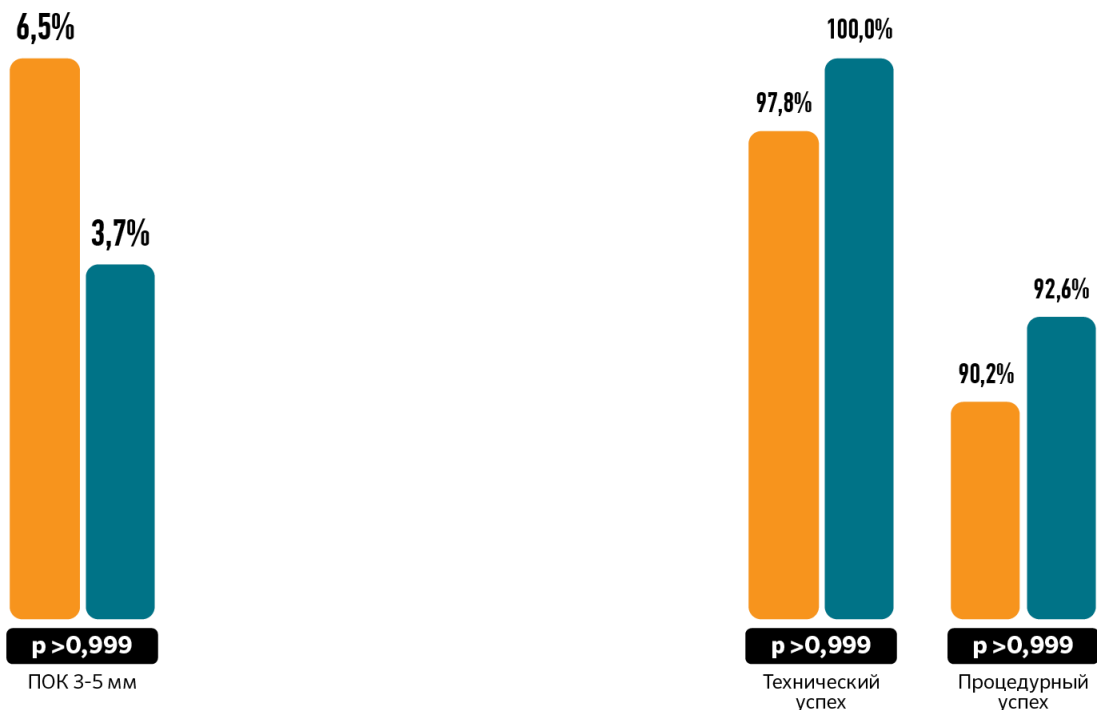


Рисунок 6 – Характеристика оперативного вмешательства и ранние послеоперационные и внутригоспитальные исходы имплантации окклюдеров УЛП типа Watchman и Amplatzer Amulet. А. Характеристики вмешательства. Б. Ранние исходы

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.

В 2021 году стали доступны данные исследования Amulet IDE, 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). 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). 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).

Анализ предикторов ранних исходов вмешательства при имплантации окклюдера ушка левого предсердия

Для поиска предикторов всех внутригоспитальных осложнений, связанных с устройством или процедурой, мы провели многофакторный анализ методом множественной логистической регрессии. Методом исключения Вальда в итоговую статистически значимую модель ($p < 0,001$) был отобран один независимый фактор внутригоспитальных процедурных осложнений. Исходя из коэффициентов регрессии, значимым фактором, влияющим на вероятность внутригоспитальных процедурных осложнений, оказался квартиль 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. Результаты многофакторного анализа представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – 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

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).

Отдаленные осложнения вмешательства и клинические исходы в группе окклюдера уха левого предсердия

В течение трех лет наблюдения после имплантации окклюдера УЛП пациентам на каждом визите выполнялась ЧПЭхоКГ (Таблица 7). Оценивалось положение окклюдера, наличие параокклюдерного и трансокклюдерного кровотока в УЛП, а также проводился мониторинг различных осложнений.

Таблица 7 – 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)

Таблица 7 (продолжение) – Данные ЧПЭхоКГ у пациентов после имплантации окклюдера УЛП в течение трех лет наблюдения

Параметр ЧПЭхоКГ	Значение
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. 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 7. 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.

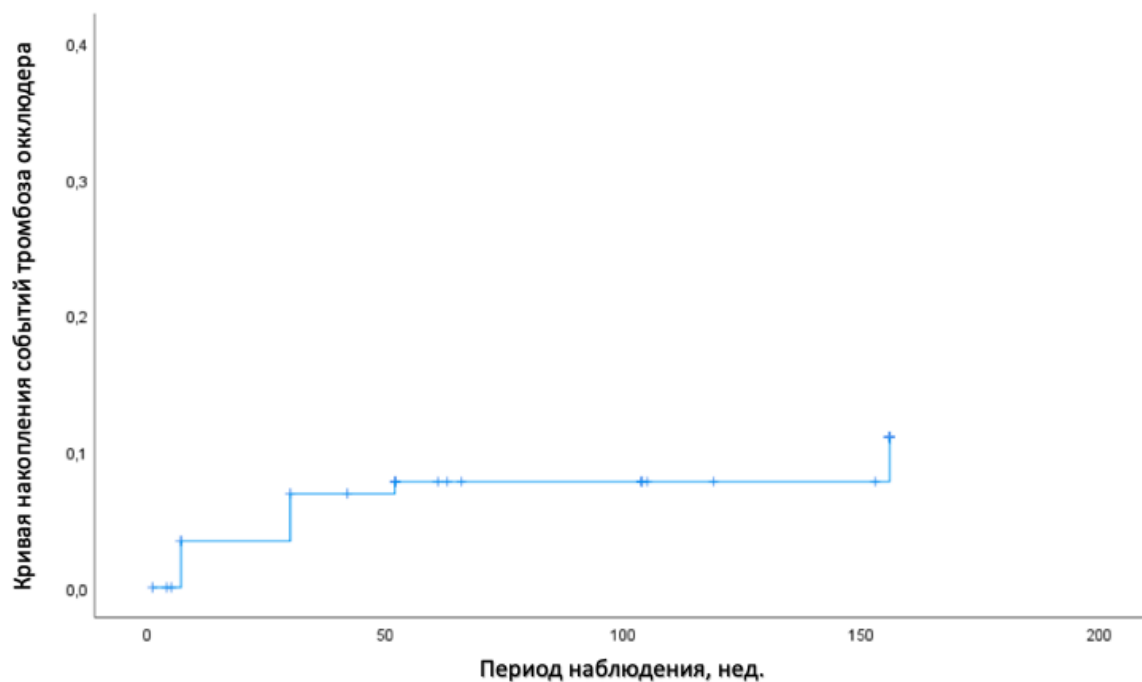


Рисунок 7 – Кривая накопления событий тромбоза поверхности окклюдера в течение трех лет наблюдения

Поскольку тромбоз поверхности окклюдера оказался самым значимым отдаленным осложнением в данной работе, мы провели прицельный анализ предикторов и последствий его возникновения. При многофакторном анализе (Рисунок 8) в модели пропорционального риска Кокса ИМ в анамнезе, наличие ХСН, ПОК 3-5 мм в раннем послеоперационном периоде и степень СЭК оказались значимыми независимыми предикторами и повышали риск развития тромбоза поверхности окклюдера.

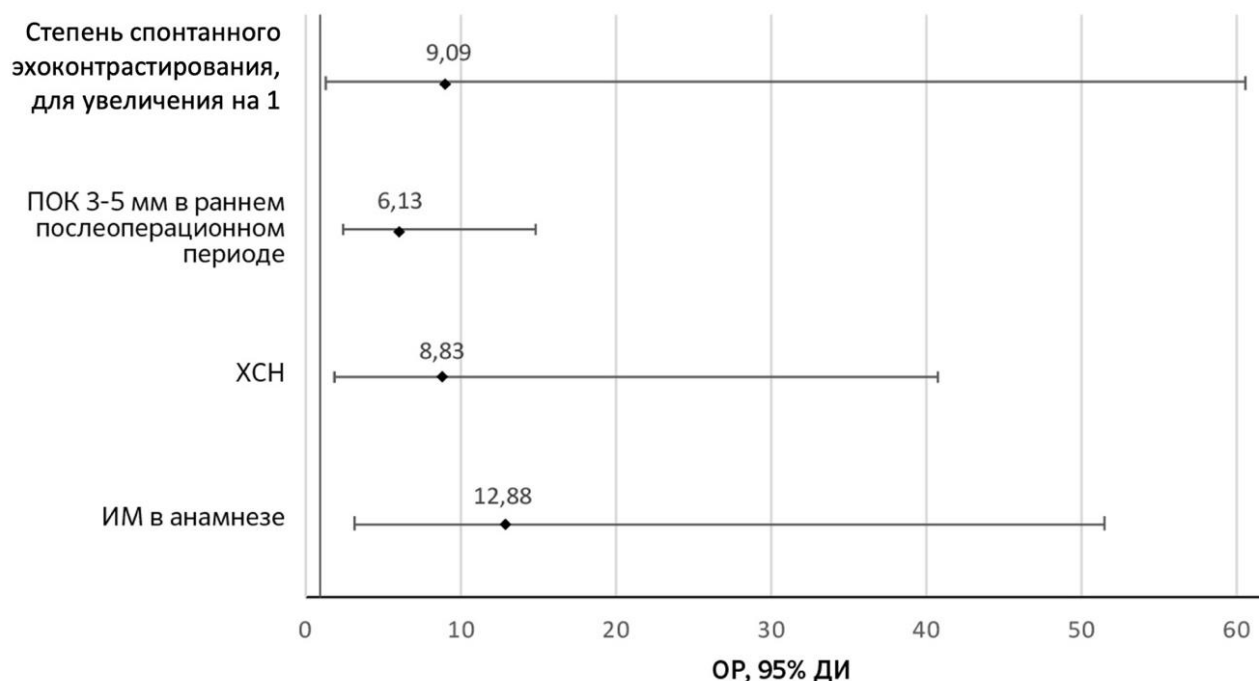


Рисунок 8 – Предикторы развития тромбоза поверхности окклюдера в течение трех лет наблюдения

В группе пациентов без тромбоза окклюдера частота ТЭО составила 3,7% (4/109), у пациентов с тромбозом 9,1 % (1/11). Нами не было обнаружено связи девайс-ассоциированного тромбоза с развитием тромбоэмболических 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 8.

Таблица 8 – Частота первичной и вторичных конечных точек в группе пациентов с имплантированным окклюдером УЛП

Конечная точка	Доля пациентов, % (n/no)	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

Таблица 8 (продолжение) – Частота первичной и вторичных конечных точек в группе пациентов с имплантированным окклюдером УЛП

Конечная точка	Доля пациентов, % (n/по)	Частота возникновения, n на 100 пациенто-лет
Общая смертность	8,3% (10/120)	3,86
Сердечно-сосудистая смертность	6,7% (8/120)	3,09
Кумулятивная частота тромбоемболических 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 сопоставима с данными крупных зарубежных регистров.

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

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:

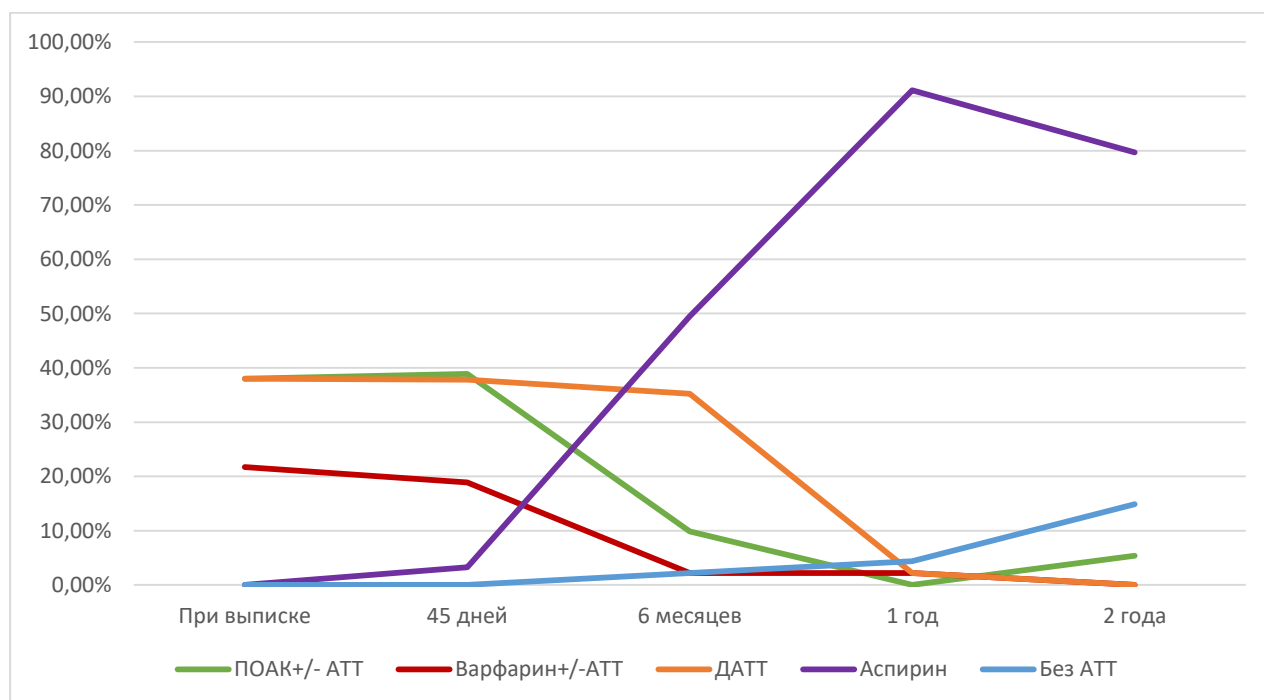
- 1) пациенты, получающие ПОАК±антиагреганты (группа ПОАК, n = 35);
- 2) пациенты, получающие варфарин±антиагреганты (группа варфарина, n = 20);
- 3) пациенты, получающие ДАТТ (аспирин+клопидогрел) (группа ДАТТ, n = 35).

Из данного анализа 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 9.

Таблица 9 – Схемы антитромботической терапии у пациентов в исследовании

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)

После оперативного вмешательства наблюдалось закономерное снижение интенсивности АТТ в соответствии с клиническими рекомендациями (Рисунок 9).

**Рисунок 9** – Изменение антитромботической терапии в первые 2 года наблюдения

Для выявления предикторов прогноз-определяющих негативных исходов среди пациентов после имплантации окклюдера УЛП Watchman нами был проведен многофакторный анализ методом регрессии Кокса. Характеристика отношения рисков для каждого предиктора в составе модели представлена на Рисунке 10.

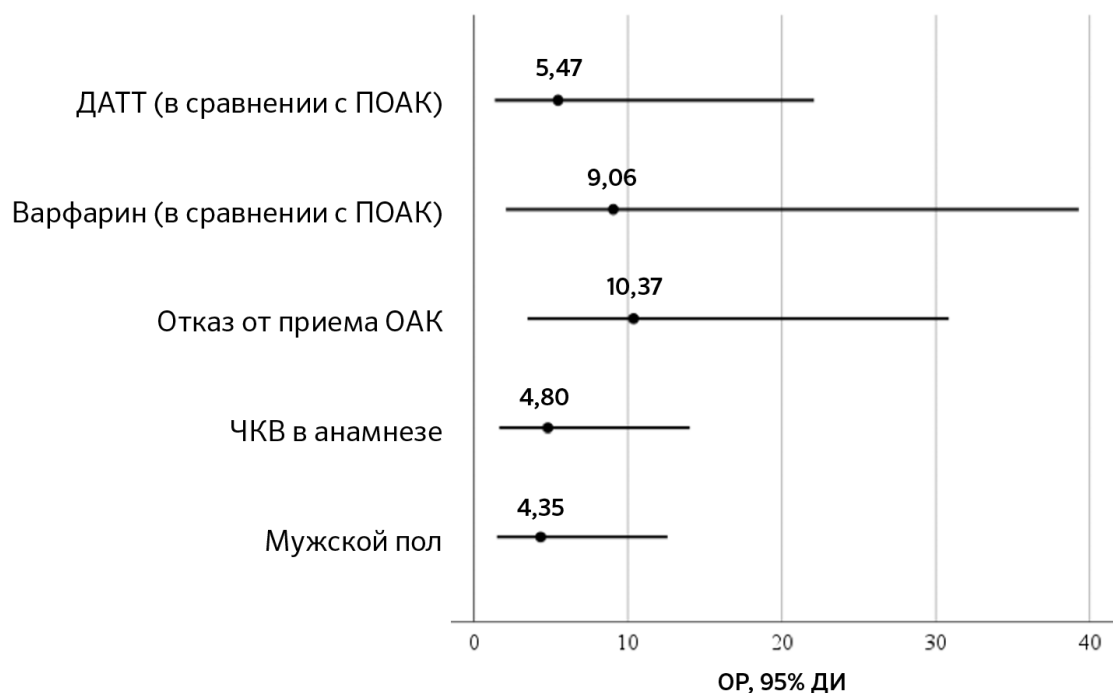


Рисунок 10 – Независимые предикторы прогноз-определяющих негативных исходов (общая смертность, ИИ/ТИА/СЭ, большие и клинически значимые кровотечения по критериям регистра GARFIELD) у пациентов после имплантации окклюдеров УЛП типа Watchman за 3 года наблюдения

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 исследовании Bergmann и соавт. 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. 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.

Течение фибрилляции предсердий после имплантации окклюдера ушка левого предсердия

Данная часть исследования (Рисунок 11) выполнялась для изучения взаимодействия имплантации окклюдера УЛП с течением фибрилляции предсердий в отдаленном периоде с точки зрения бремени ФП. Было включено 102 пациента, псевдорандомизированные на группы имплантации окклюдера УЛП ($n = 51$) и стандартной терапии с применением ОАК или без профилактики ТЭО ($n = 51$).

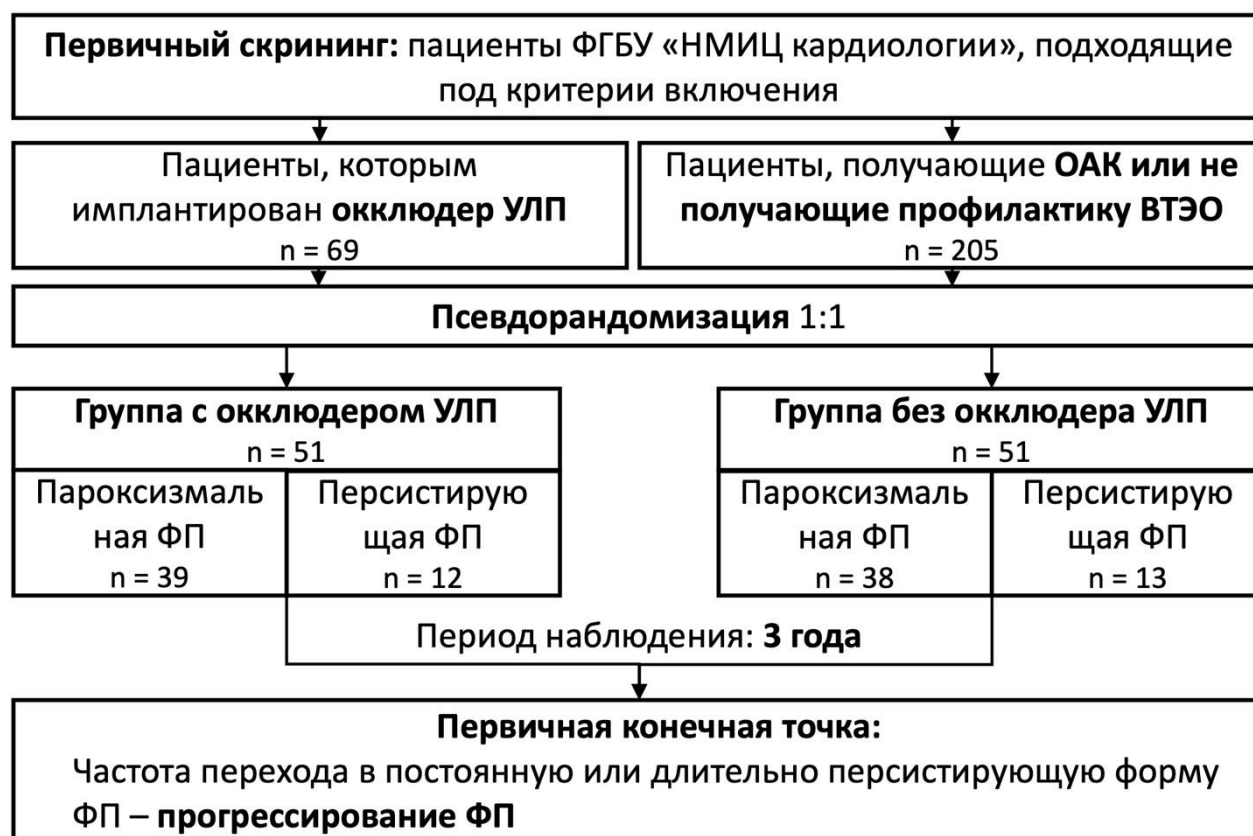


Рисунок 11 – Дизайн части исследования, изучающей связь имплантации окклюдера УЛП с течением ФП

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 статистическая значимость полученных различий не была достигнута ($p_{\log\text{-rank}} = 0,400$; Рисунок 12).

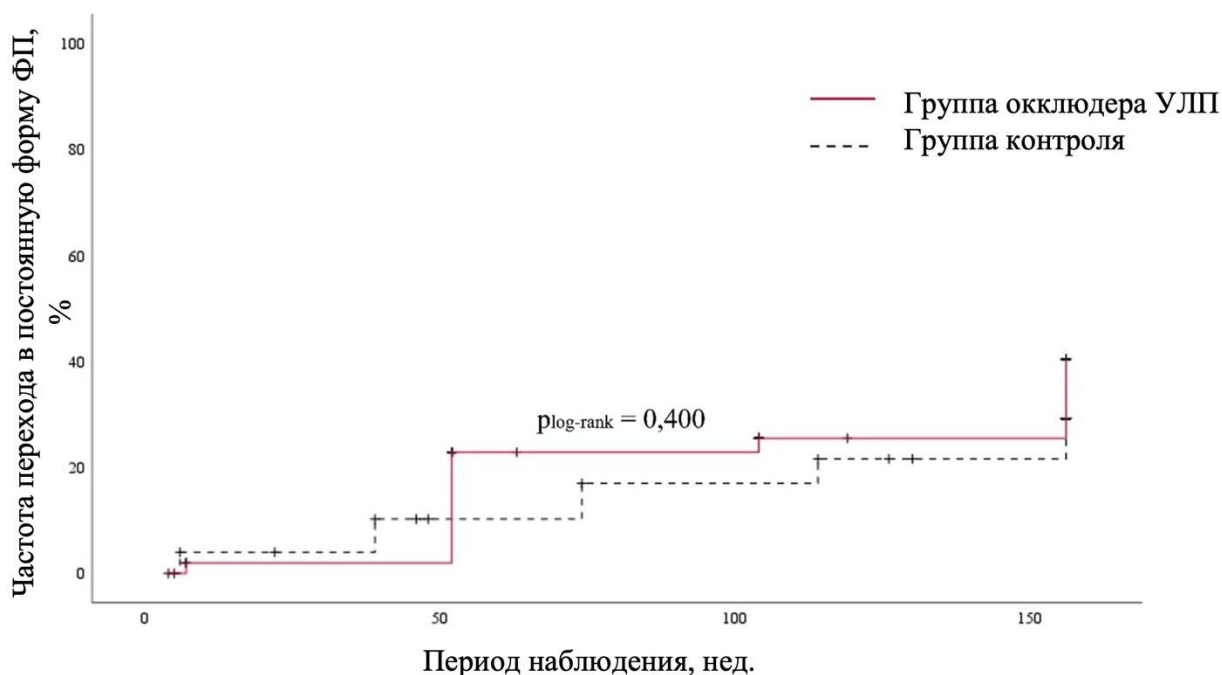


Рисунок 12 – Частота перехода фибрилляции предсердий в постоянную или длительно персистирующую форму у пациентов в зависимости от типа профилактики ВТЭО

С целью оценки связи исходных клиничко-анамнестических факторов с частотой перехода в постоянную или длительно персистирующую форму ФП был проведен многофакторный анализ методом регрессии Кокса. Характеристики отношения рисков для каждого отобранного значимого предиктора в составе итоговой модели представлены в Таблице 10. Итоговая модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Таблица 10 – Характеристика предикторов регрессионной модели риска перехода в постоянную форму фибрилляции предсердий у пациентов из псевдорандомизированной когорты

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
Персистирующая 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

В полученной модели пропорциональных рисков исходно персистирующая форма ФП среди всех предикторов имела наибольшую значимость. 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 определить, как имплантация окклюдера УЛП влияет на вероятность перехода в постоянную или длительно персистирующую форму ФП у пациентов только с исходно пароксизмальной ФП. Для выявления предикторов прогрессирования ФП в данной когорте мы также выполнили многофакторный анализ методом регрессии Кокса (Таблица 11).

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

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

По полученным данным субанализа имплантация окклюдера УЛП оказалась независимым предиктором прогрессирования ФП в постоянную или длительно персистирующую форму для пациентов с исходно пароксизмальной формой ФП. Также значимым фактором являлась исходная частота симптомных пароксизмов ФП, 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.

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

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. 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.

С целью исследования связи имплантации окклюдера УЛП с конечными точками у пациентов с наличием исходной ХСН был выполнен анализ с помощью критерия log-rank. Было продемонстрировано отсутствие связи между установкой окклюдера УЛП и течением ХСН (Таблица 12).

Таблица 12 – Сопоставление групп окклюдера УЛП и контроля среди пациентов с наличием ХСН исходно по конечным точкам

Конечная точка	Группа окклюдера УЛП, n (%); n на 100 пациенто-лет (n = 54)	Группа контроля, n (%); n на 100 пациенто-лет (n = 84)	p _{log-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

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_{log-rank} = 0,699).

Анализ приверженности пациентов к приему антикоагулянтов

Был изучен уровень приверженности к АКТ у пациентов, получавших медикаментозную профилактику ТЭО с применением варфарина или ПОАК. 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%).

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 13).

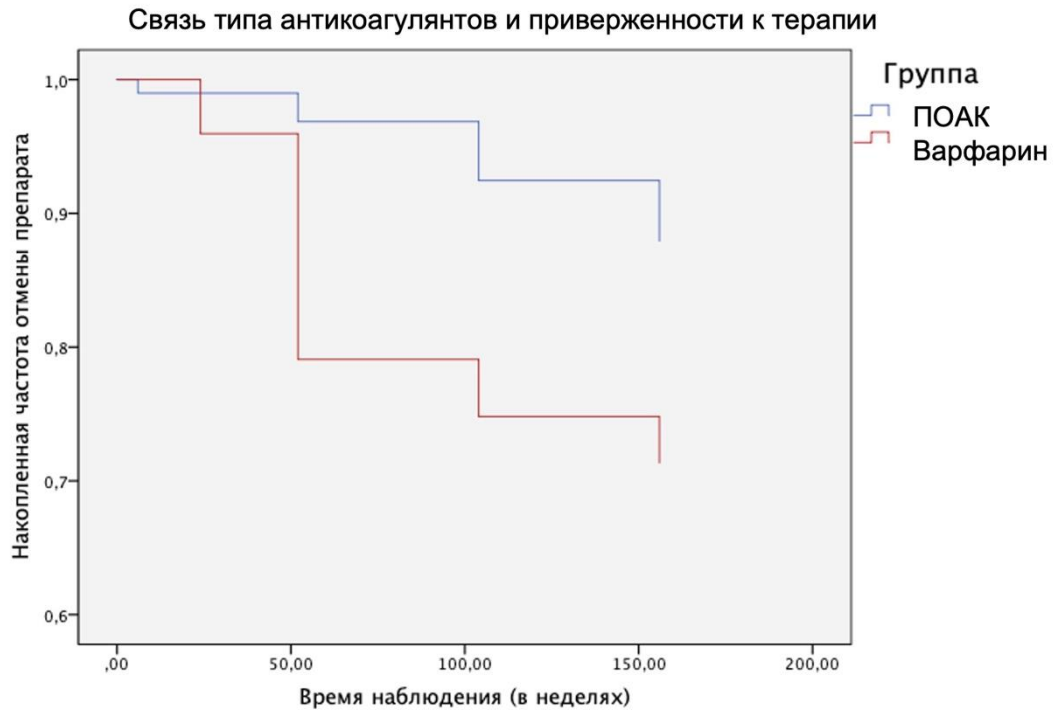


Рисунок 13 – кривые Каплана-Мейера: частота самостоятельной отмены приема антикоагулянта в группах варфарина и ПОАК

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

В данную 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).

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 \geq 5, характеризующий крайне высокий риск тромбэмболических 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 \geq 3 баллов) в группах окклюдера и без профилактики ТЭО составила 56,8% и 60%, соответственно. Сравнительный анализ исходных клинико-anamnestических 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) (Рисунок 14).

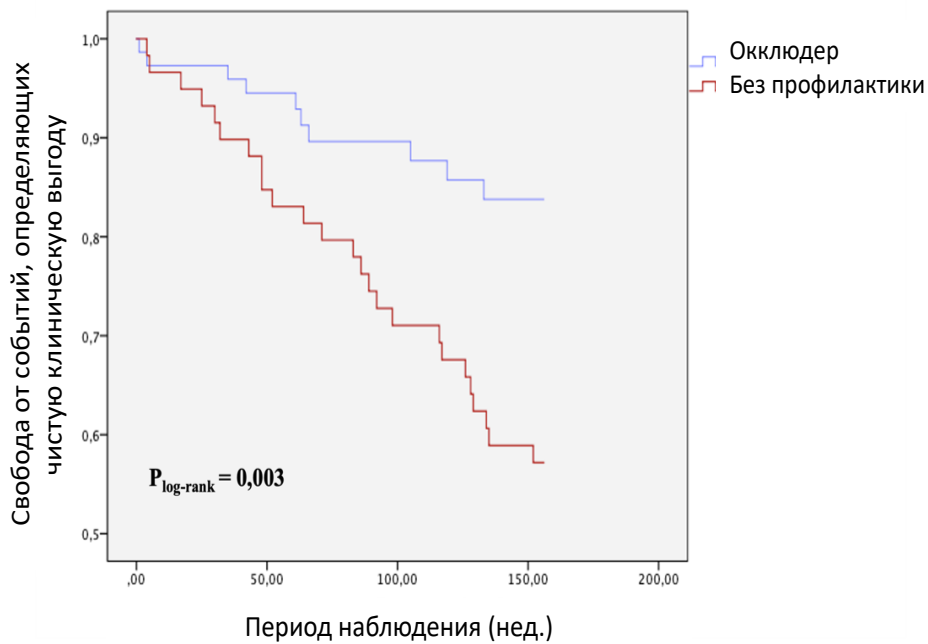


Рисунок 14 – Кривые Каплана-Мейера: частота прогноз-определяющих негативных исходов в группах имплантации окклюдера УЛП и отсутствия профилактики ТЭО

С целью выявления клиничко-анамнестических факторов, ассоциированных с повышением частоты прогноз-определяющих негативных исходов, был проведен дополнительный анализ. Была получена многофакторная модель (Рисунок 15), включившая в себя отобранные клиничко-анамнестические факторы и факт имплантации окклюдера.

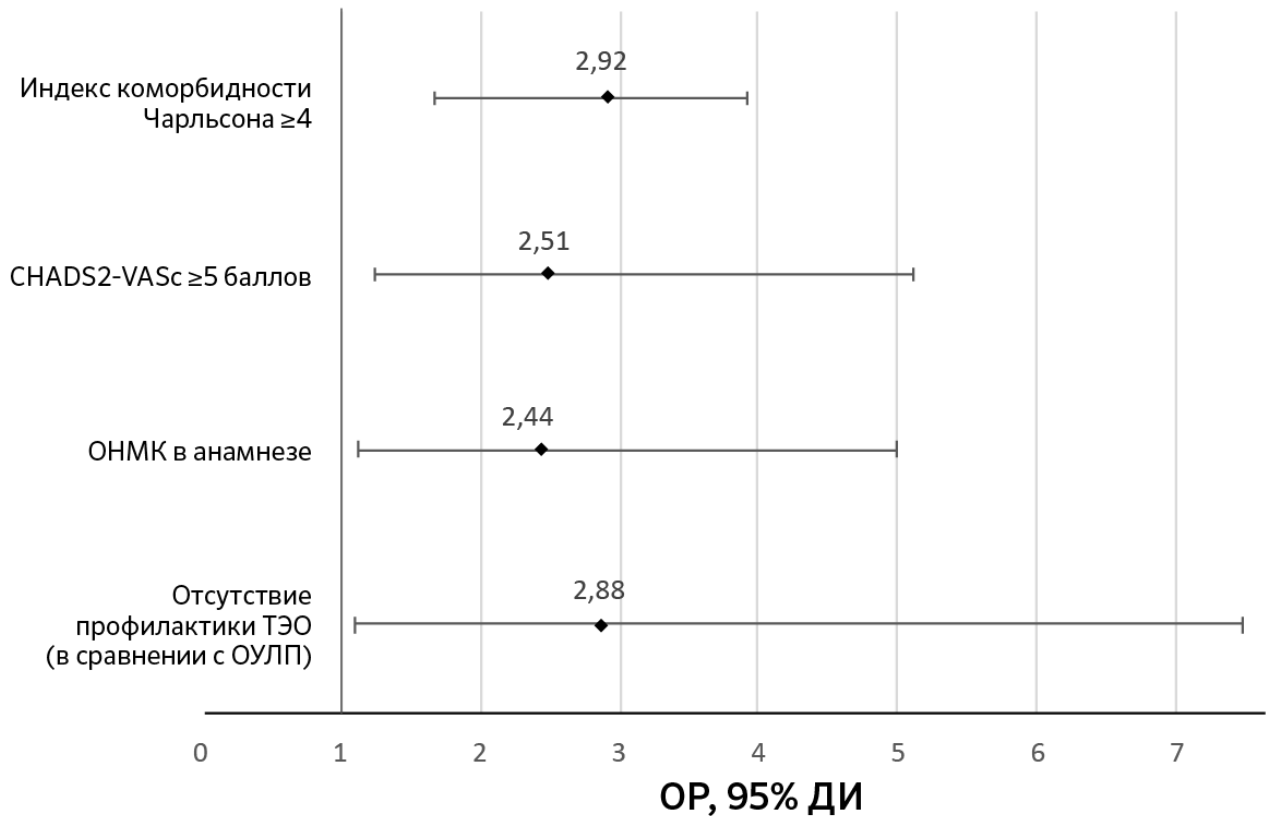


Рисунок 15 – Независимые предикторы прогноз-определяющих негативных исходов (кардиоэмболические события, смертность от всех причин, большие и клинически значимые кровотечения по критериям регистра GARFIELD) за 3 года наблюдения

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.

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, несмотря на наличие крупных РКИ. Это связано с тем, что 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

К настоящему моменту запланировано несколько РКИ у пациентов с ФП и противопоказаниями к постоянному приему АК, однако, отбор пациентов в такого рода исследования затруднен ввиду трудностей с набором группы контроля, в том числе по этическим причинам.

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.

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.

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. 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) (Рисунок 12). 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-anamнестических 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 (Рисунок 16).

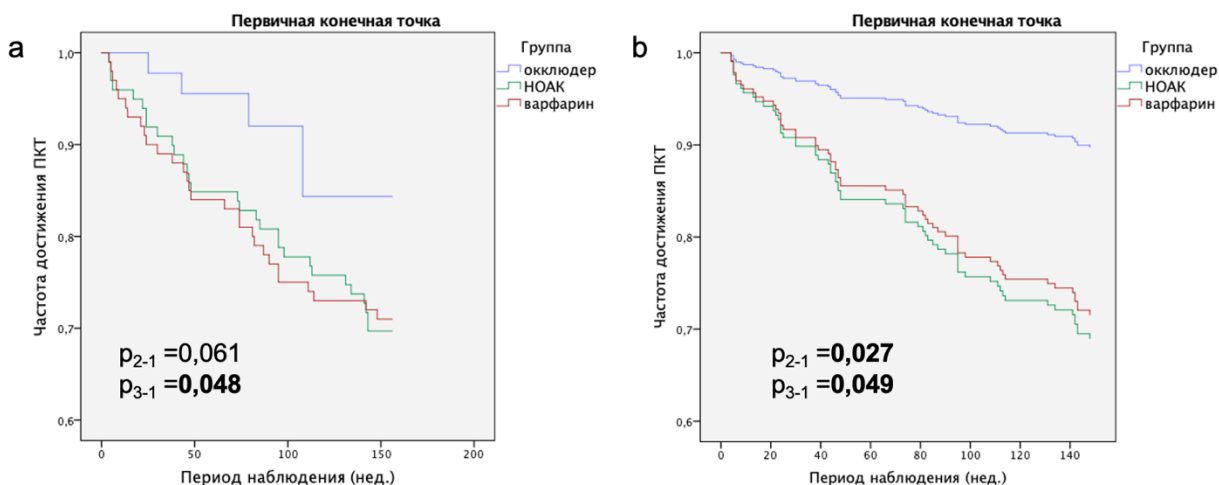


Рисунок 16 – Частота прогноз-определяющих негативных исходов в группах окклюдера УЛП, ПОАК, варфарина. а – кривые Каплана-Мейера без учёта клинико-anamнестических факторов, б – скорректированные кривые Каплана-Мейера. p_{2-1} – при сравнении ПОАК с окклюдером, p_{3-1} – при сравнении варфарина с окклюдером

С целью выявления клинико-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 17), включившая в себя отобранные клинико-anamнестические факторы и метод профилактики кардиоэмболических осложнений.

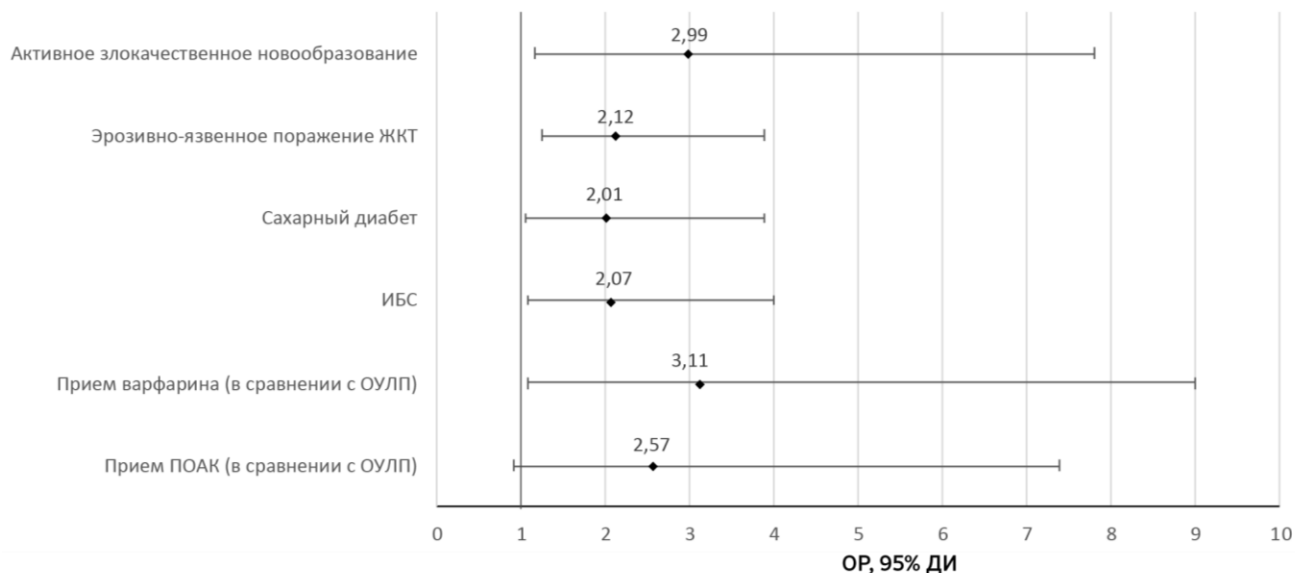


Рисунок 17 – Независимые предикторы прогноз-определяющих негативных исходов (тромбоэмболические события, смертность от всех причин, большие кровотечения) у пациентов без противопоказаний к постоянному приему АК за 3 года наблюдения

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.

Мета-анализ исследований 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. 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.

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.

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 у врачей, 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 статистически значимо 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 назначению 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. Эндоваскулярная механическая изоляция ушка левого предсердия 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 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 возможность постановки окклюдера УЛП.

3. В клинической практике применение Amplatzer Amulet и Watchman равнозначно. Указанные окклюдеры могут применяться наравне с учетом описанных производителем особенностей подходящей анатомии УЛП пациента.

4. После имплантации окклюдера типа Watchman предпочтительно назначение ПОАК в рамках послеоперационной АТТ при отсутствии у пациента противопоказаний к кратковременному приему ОАК.

5. У пациентов с наличием предикторов тромбоза поверхности окклюдера (ИМ или ХСН в анамнезе, высокой степени СЭК в УЛП при предоперационном обследовании, ПОК в раннем послеоперационном периоде) следует рассмотреть усиленные схемы послеоперационной АТТ.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Д. А. Гаглоева. Предварительные результаты проспективного рандомизированного исследования по сравнению эффективности и безопасности рефралона и амиодарона при кардиоверсии у больных пароксизмальной формой фибрилляции и трепетания предсердий / Д. А. Гаглоева, Х. М. Дзаурова, М. А. Зельберг, Н. Ю. Миронов, Ю. А. Юричева, С. Ф. Соколов, М. А. Крымукова, А. И. Салпагарова, Л. О. Дулаев, **Д. В. Певзнер**, С. П. Голицын // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 18-25.

2. Д. В. Певзнер. Факторы, определяющие приверженность к антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий / **Д. В. Певзнер**, Н. С. Кострица, Л. М. Галаева, И. А. Меркулова, О. Б. Дорогун, Е. В. Красноперова, А. Л. Комаров // **Российский кардиологический журнал**. – 2023. – Т. 28, № 5. – С. 39-45.

3. Д. В. Певзнер. 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. С. Явелов, А. Л. Комаров, В. И. Ганюков // **Вестник аритмологии**. – 2023. – Т. 30, № 2(112). – С. 51-58.

4. Д. В. Певзнер. 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. – Т. 21, № 8. – С. 59-71.

5. Д. В. Певзнер. Эффективность и безопасность имплантации окклюдизирующих 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. А. Меркулова, А. Л. Комаров, Е. В. Меркулов // **Российский кардиологический журнал**. – 2022. – Т. 27, № 8. – С. 20-31.

6. Д. В. Певзнер. 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. А. Меркулова, И. С. Явелов, Е. В. Меркулов, И. Е. Чазова // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии**. – 2022. – Т. 18, № 4. – С. 439-448.

7. Д. В. Певзнер. Влияние имплантации окклюдера ушка левого предсердия на характер клинического течения фибрилляции предсердий: проспективное когортное исследование / **Д. В. Певзнер**, И. А. Меркулова, А. Л. Комаров, Г. К. Арутюнян, А. М. Ушанова, О. О. Шахматова, Е. В. Меркулов, И. Е. Чазова // **Кардиологический вестник**. – 2022. – Т. 17, № 2. – С. 73-80.

8. Д. В. Певзнер. Значение мультиспиральной компьютерной томографии сердца при эндоваскулярной изоляции ушка левого предсердия / **Д. В. Певзнер**, Э. А. Аветисян, И. А. Меркулова, О. О. Шахматова, Л. М. Галаева, Т. Н. Веселова, М. А. Саидова, И. Е. Чазова // **Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия**. – 2022. – Т. 15, № 1. – С. 46-51.

9. Д. В. Певзнер. 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, А. Л. Комаров, О. О. Шахматова, А. М. Ушанова, И. А. Меркулова, К. В. Давтян, И. Е. Чазова // **Вестник аритмологии**. – 2021. – Т. 28, № 3(105). – С. 45-54.

10. Д. В. Певзнер. 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).

11. K. Davtyan. Comparative Safety and Efficacy of Left Atrial Appendage Occlusion with the Watchman Device and Amplatzer Cardiac Plug: Results of the Russian National Registry / K. Davtyan, G. Simonyan, A. Topchyan, A. Kalemberg, O. Drapkina, A. Romanov, V. Shabanov, D. Lebedev, S. Gureev, Y. Miller, E. Merkulov, **D. Pevzner**, S. Boytsov, P. Mozgovoy, V. Ufimtsev // **BioMed Research International**. – 2020. – Vol. 2020. – P. 2352648.

12. Р. В. Гучаев. Клинический случай возобновления антикоагулянтной терапии после имплантации окклюдера ушка левого предсердия Amplatzer cardiac plug / Р. В. Гучаев, **Д. В. Певзнер**, Е. В. Меркулов, М. И. Макеев, Н. С. Жукова, Р. М. Шахнович, Т. Ю. Веденикин, Н. В. Шестакова // **Атеротромбоз**. – 2019. – № 1. – С. 82-91.

13. Н. Аль-Айюби. Эндovasкулярная профилактика тромбоэмболий при фибрилляции предсердий / Р. Н. Аль-Айюби, Е. В. Меркулов, А. С. Терещенко, **Д. В. Певзнер**, Н. С. Жукова, А. Н. Самко, Р. В. Гучаев // **Атеротромбоз**. – 2018. – № 2. – С. 104-114.

14. А. Н. Самко. Эндovasкулярное 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, Р. В. Гучаев, **Д. В. Певзнер**, М. Я. Руда // **Кардиология**. – 2013. – Т. 53, № 4. – С. 88-92.

15. I.A. Merkulova. Abstract 11107: 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, V.I. Ganyukov, **D.V. Pevzner** // **Circulation**. — 2021. — Vol. 144, № Suppl_1.

16. I. Merkulova. Antithrombotic treatment after the left atrial appendage occlusion: impact on clinical outcomes in Russian prospective registry / I. Merkulova, **D. Pevzner**, Y. Rytova, O. Shakhmatova, E. Avetisyan, E. Merkulov // **Journal of the American College of Cardiology**. — 2022. — Vol. 79, № 9. — P. 795.

17. Д. В. Певзнер. Сравнение вариантов анестезиологического обеспечения имплантации окклюдера ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий / **Д. В. Певзнер**, И. А. Меркулова, А. К. Алиева, Н. Ч. Гаджибеков, Э. А. Аветисян, Н. А. Кочергин, В. И. Ганюков // **Вестник анестезиологии и реаниматологии**. – 2021. – Т. 18, № 5. – С. 30-39.

18. А. Н. Самко. Первый опыт применения рентгеноэндovasкулярного закрытия ушка левого предсердия у больных с мерцательной аритмией с помощью Amplatzer Cardiac Plug / А. Н. Самко, Е. В. Меркулов, **Д. В. Певзнер**, Р. В. Гучаев, В. М. Миронов // **Вестник рентгенологии и радиологии**. – 2013. – № 1. – С. 11-14.

19. Р. В. Гучаев. 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, М. И. Макеев, Н. С. Жукова, Р. М. Шахнович, Т. Ю. Веденикин, Н. В. Шестакова // **Вестник рентгенологии и радиологии**. – 2018. – Т. 99, № 2. – С. 108-114.

Список сокращений

- АВК – антагонисты витамина К
АГ – артериальная гипертензия
АК – антикоагулянты
АКТ – антикоагулянтная терапия
АРА - антагонисты рецепторов ангиотензина II
АТТ – антитромботическая терапия
БА - бронхиальная астма
ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия
ДИ – доверительный интервал
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
ИМТ - индекс массы тела
ИОЛП - индекс объема левого предсердия
КДР - конечно-диастолический размер
ККТ - комбинированная конечная точка
КШ - коронарное шунтирование
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
МКР - минералкортикоидные рецепторы
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

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

ЭхоКГ – эхокардиография

АСР – Amplatzer Cardiac Plug