

ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ОККЛЮЗИЯ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ УСТРОЙСТВОМ WATCHMAN КАК АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

О.О. Шахматова

НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ

Длительная антикоагулянтная терапия достаточно эффективна в отношении профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий (МА), однако связана с целым рядом сложностей (в первую очередь – с риском серьезных кровотечений). Достаточно большое количество пациентов имеют противопоказания к терапии антикоагулянтами; чаще в случае наличия относительных противопоказаний вопрос решается в пользу неназначения препаратов. Более того, очень многие больные прекращают прием антикоагулянтов по разным причинам (в таблице 1 приведены данные о потере пациентов в рафинированных условиях клинических испытаний; в реальной клинической практике цифры намного выше).

Трудностями длительной антикоагулянтной терапии объясняется активный поиск альтернативных профилактических стратегий, особенно у пациентов высокого риска. Ушко левого предсердия (ЛП) является основным источником тромбоэмболии при МА (до 90% тромбоэмболов [4]) (рис. 1), поэтому в настоя-

щее время активно разрабатываются различные способы его изоляции.



Рисунок 1. Тромбоз ушка левого предсердия у пациента с мерцательной аритмией. Адаптировано из [5]

Описание устройства и процедуры имплантации

Устройство Watchman (Boston Scientific) (рис. 2) представляет собой саморасширяющийся каркас из нитинола с «усиками» для фиксации,

Таблица 1.

Частота отказа от приема антикоагулянтов у пациентов с мерцательной аритмией [1–3]

	Дабигатран 300 мг/сут (RE-LY)	Ривароксабан 20 мг/сут (ROCKET-AF)	Аликсабан 10 мг/сут (ARISTOTLE)	Варфарин (по данным 3 испытаний)
Первый год	16%			10%
Второй год	21% (за 2 года)	23,7% (за 1,6 лет)	25,3% (за 1,8 лет)	18–27,5%

покрытый водонепроницаемой тканью из полиэстера (диаметр пор – 160 мкм). Свойства покрытия из полиэтилентерефталата (PET) обеспечивают ускоренную эндотелизацию поверхности устройства. Строение окклюдера таково, что подходит практически под любую анатомию ушка левого предсердия.

Устройство имплантируется под контролем флюороскопии и чреспищеводной ЭХОКГ. Процедура проводится под местной или общей анестезией. Доступ осуществляется путем пункции бедренной вены. Далее производится пункция межпредсердной перегородки, в ЛП вводится контрастное вещество для уточнения анатомии его ушка. Система для транссептального доступа имеет диаметр 14F, длина рабочей части катетера – 75 см. Затем подходящее по диаметру (21, 24, 27, 30 или 33 мм) устройство Watchman устанавливается в устье ушка ЛП через катетер диаметром 12F (4 мм). Как правило, диаметр устройства на 10–20% превышает измеренный диаметр устья ушка левого предсердия, что обеспечивает достаточную компрессию на стенки камеры и, соответственно, большую стабильность устройства. Правильность пространственной ориентации и стабильность уточняется по данным чреспищеводной (ЧП) ЭХОКГ и ангиографии перед освобождением устройства. Во время процедуры вводят гепарин 100 Ед/кг с целью увеличения активированного времени свертывания 250–350 сек; при необходимости этот показа-

тель следует контролировать каждые 30 мин [6–8, 11].

Устройство окклюдера постоянно совершенствуется: на *рисунке 3* представлено новое (4-е) поколение системы Watchman с атравматичным дистальным концом, применение которого (по предварительным результатам исследования EVOLVE) связано с меньшим риском гемоперикарда [9]. Кроме того, устройство следующего поколения лучше анатомически адаптировано, поэтому существует только 3 варианта размеров (22, 26, 31 мм).

Подготовка к процедуре имплантации [10]

Перед имплантацией устройства Watchman следует выполнить ЧП-ЭХОКГ с целью исключения тромбоза ушка левого предсердия, а также для уточнения его анатомии и подбора диаметра окклюдера. Необходимо оценить такие параметры, как форма и размер устья ушка ЛП, ориентация и длина ушка ЛП, количество долей и особенности строения гребенчатых мышц. Для адекватной оценки ушка ЛП требуется выполнение ЧП-ЭХОКГ как минимум в 4 проекциях.

Приемлемыми для имплантации устройства Watchman являются размеры устья ушка ЛП от 17 до 31 мм. В *таблице 2* приведены соотношения между максимальным диаметром устья ушка ЛП и рекомендованными размерами окклюдера.

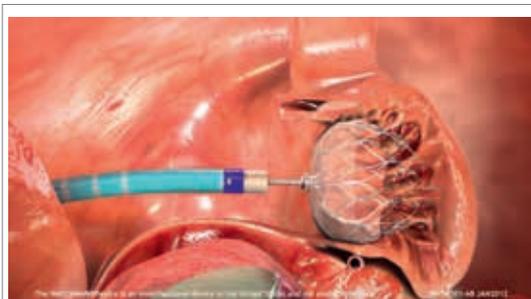


Рисунок 2. Устройство Watchman, устанавливаемое в ушко ЛП (адаптировано с сайта <http://www.bostonscientific.com>)

Таблица 2.

Индивидуальный подбор размера устройства Watchman

Максимальный диаметр устья ушка левого предсердия, мм	Диаметр устройства, мм
17–19	21
20–22	24
23–25	27
26–28	30
29–31	33

Окклюдер может быть установлен в ушко ЛП в том случае, если длина этой анатомической структуры сопоставима или больше, чем максимальный диаметр ее устья.

Форма ушка ЛП может быть классифицирована на 3 основных типа (рис. 4), которые определяют сложность процедуры имплантации:

А. «Ветроуказатель» (букв. – «ветряной носок», wind sock): вариант строения, при котором преобладает одна протяженная доля; имплантация устройства относительно проста.

Б. «Куриное крыло» (chicken wing): в доминирующей доле на некотором расстоянии от устья имеется крутой изгиб. Если проксимальная часть длиннее, чем наибольший диаметр, тогда имплантировать окклюдер достаточно легко; в противном случае процедура может быть осложнена.

В. «Брокколи» (broccoli): ушко ЛП имеет малую длину и сложное строение с несколькими долями. При таком варианте анатомии имплантация устройства Watchman крайне затруднена из-за большого количества полостей и малой протяженности.

Ведение пациента после имплантации устройства

После процедуры пациенту показано интенсивное наблюдение: до выхода из наркоза следует мониторировать артериальное давление, частоту сердечных сокращений и сатурацию крови кислородом. После полного восстановления сознания необходимо оценить неврологический статус. Как минимум, в течение 6 ч следует продолжать мониторировать основные параметры гемодинамики. Необходимо контролировать местный статус, учитывая возможность формирования гематомы или кровотечения из места пункции бедренной вены.

Следует назначить антибиотикопрофилактику в соответствии с местными рекомендациями. В течение последующих 6 мес. показано проведение стандартной профилактики бактериального эндокардита. В дальнейшем проведение профилактических мероприятий возможно по усмотрению лечащего врача [10].

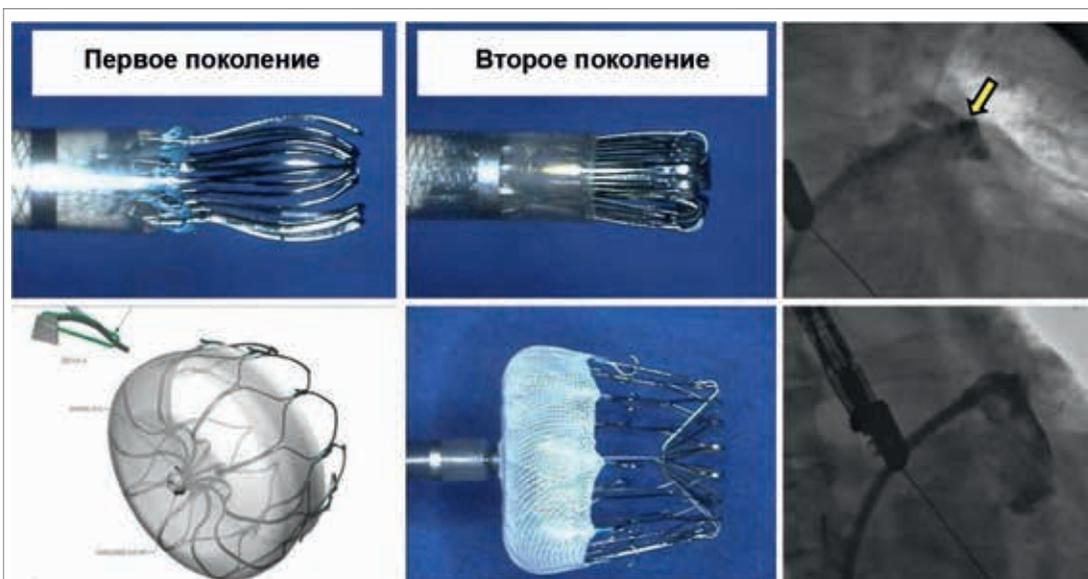


Рисунок 3. Модификации устройства Watchman (адаптировано [9])

Что касается антитромботической терапии, пациентам показан прием варфарина с МНО 2,0–3,0 и аспирина 75 мг/сут в течение по крайней мере 45 сут после процедуры (такая длительность определяется сроками эндотелизации поверхности устройства). Введение гепарина после имплантации не показано. Через 45 дней после установки устройства с помощью ЧП-ЭХОКГ проверяют позиционирование окклюдера. В случае оптимальной установки устройства (полная окклюзия устья ушка ЛП и отсутствие тромботических масс на поверхности окклюдера) по усмотрению лечащего врача варфарин может быть отменен; до 6 мес. после процедуры следует назначать клопидогрел 75 мг в сочетании с аспирином, далее – аспирин неопределенно долго. В случае неадекватного позиционирования устройства (сохраняющийся краевой поток более 5 мм в диаметре) следует продолжить лечение варфарином до уменьшения потока менее 5 мм.

Вышеизложенная тактика ведения основана на протоколе исследования PROTECT AF [8].

Эффективность и безопасность имплантации устройства Watchman у пациентов с мерцательной аритмией

В *таблице 3* перечислены и кратко охарактеризованы основные исследования, посвященные этому вопросу.

В настоящий момент прежде всего следует ориентироваться на результаты исследования **PROTECT AF**. В начале 2013 г. были опубликованы предварительные **результаты наблюдения в течение 2,3 лет** [8]. Было показано, что Watchman не хуже варфарина в отношении развития инсульта, системной эмболии и сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,71; 95% ДИ 0,44–1,30% в год); отсутствие преимуществ по комбинированной конечной точке в первую очередь объяснялось острыми осложнениями, связанными с процедурой имплантации устройства (гемоперикард с тампонадой, перипроцедуральный инсульт, в т. ч. – вследствие воздушной эмболии); ОР развития кровотечений и осложнений имплантации – 1,53 (95% ДИ 0,95–2,70). При этом частота геморрагических инсультов была значительно

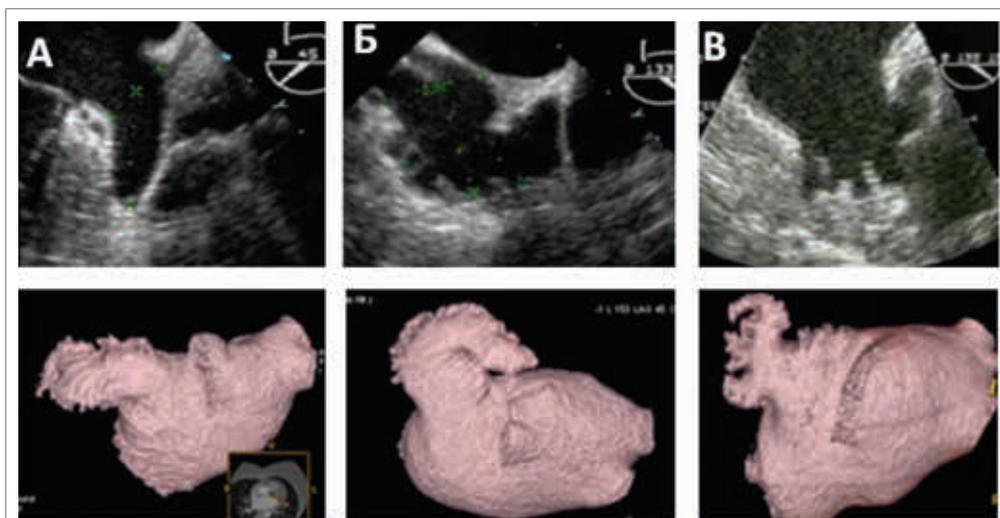


Рисунок 4. Типы анатомии ушка левого предсердия (верхние рисунки – данные ЧП-ЭХОКГ, нижние рисунки – трехмерная реконструкция по данным МСКТ с контрастированием) (адаптировано из [10])

ниже в группе инвазивного лечения (ОР 0,23; 95% ДИ 0,04–0,79).

Начиная со вторых суток в группе устройства Watchman зарегистрировано значительно меньше кровотечений, чем в группе контроля, особенно после отмены варфарина (ОР 0,42) и клопидогрела (ОР 0,35).

В настоящее время доступны **результаты 4-летнего наблюдения** [14], демонстрирующие преимущества эндоваскулярной окклюзии ушка ЛП над стандартной терапией варфарином: частота СС смерти, инсульта и системной эмболии в группе Watchman составила 2,3%, в контрольной группе – 3,8% (относительный риск 0,60, апостериорная вероятность превосходства – 96%). При этом отмечается достоверное снижение СС смертности (1% против 2,4%, ОШ 0,40; $p = 0,0045$) и общей смертности (3,2% против 4,8%, ОШ 0,66; $p = 0,0379$) в группе окклюдера.

В основном преимущества по частоте первичной конечной точки достигнуты за счет более «легких» пациентов с CHADS₂ = 1 (ОШ 0,29; 95% ДИ 0,08–1,03), тогда как у пациентов с большим риском ТЭ осложнений эффективность двух методов лечения не различается (ОШ 0,99; 95% ДИ 0,53–1,85). Также анализ в подгруппах выявил большую эффективность окклюдера у мужчин и у пациентов с персистирующей формой МА. Различия по частоте комбинированной конечной точки по безопасности за 4-летний период наблюдения частично нивелировались и стали статистически не достоверны (ОР 1,17; 95% ДИ 0,78–1,95) за счет накопления геморрагических осложнений на фоне приема варфарина.

По мнению некоторых экспертов, результаты этого исследования с трудом могут быть экстраполированы на реальную клиническую практику, поскольку в него включалось много от-

Таблица 3.

Основные результаты клинических испытаний устройства Watchman

Исследование	Количество пациентов (количество центров)	Особенности и основные результаты
Завершившиеся исследования		
Пилотные исследования	66 (8)	Приемлемый профиль эффективности и безопасности окклюдера [7]
Continued Access Registry (CAP)	567 (26)	Продемонстрировано уменьшение количества осложнений процедуры имплантации на фоне накопления опыта у операторов [11]
ASAP	150 (4)	Участвовали пациенты с противопоказаниями к приему варфарина. Группа контроля отсутствовала. Частота ишемического инсульта на 77% ниже, чем рассчитанная на основании характеристик пациентов по шкале CHADS ₂ [12]
Продолжающиеся исследования		
PROTECT AF	707 (59)	Самое крупное на настоящий момент проспективное исследование, сравнивающее эффективность имплантации устройства Watchman и длительной терапии варфарином у пациентов с неклапанной МА. Результаты четырехлетнего наблюдения продемонстрировали преимущества эндоваскулярной окклюзии ушка ЛП над стандартной терапией варфарином [13]. Окончательные результаты пятилетнего наблюдения ожидаются к декабрю 2013 г.
EVOLVE	69 (3)	Тестирование устройства нового поколения с атравматичным дистальным концом показало, что такое изменение в конструкции ассоциировано с меньшим числом осложнений при имплантации [9]
PREVAIL	407 (41)	Исследование спланировано с учетом высокой частоты перипроцедуральных осложнений с акцентом на непосредственных результатах имплантации устройства Watchman. Предварительные результаты говорят о меньшей частоте осложнений имплантации в сравнении с показателями PROTECT AF [14, 15]
CAP 2	Запланировано от 300 до 1500 (60)	Пациенты, включаемые в исследование PREVAIL, будут наблюдаться в течение 5 лет для уточнения эффективности и безопасности имплантации устройства Watchman [16]

носителю «легких» пациентов ($CHADS_2 = 1$). Тем не менее среднее значение индекса составило 2,2, что абсолютно сопоставимо с характеристикой пациентов с клапанной МА в современных РКИ (в AVERROES и RE-LY – 2,1) [1, 17].

В исследование PREVAIL включались пациенты с большим риском тромбоемболических осложнений, чем в исследовании PROTECT. Частота успешной имплантации устройства составила 95,1% (в PROTECT AF – 91%), при этом частота успешной имплантации устройства опытными операторами составила 96,3%, вперые оперирующими – 93,2%.

«Широкая» конечная точка по безопасности, включающая перфорацию сердца, гемоперикард с тампонадой, ишемический инсульт, эмболизацию устройства и другие сосудистые осложнения, была зафиксирована у 4,4% пациентов группы устройства Watchman (в исследовании PROTECT в аналогичной группе пациентов – 8,7%, $p = 0,004$). Перфорация сердца, требующая хирургического вмешательства, произошла у 0,4% пациентов (в PROTECT – 1,6%, $p = 0,027$); гемоперикард с тампонадой, требующей вмешательства, был зафиксирован у 1,5% пациентов (в PROTECT – 2,4%, $p = 0,318$).

Суммируя данные, приведенные выше, можно сказать, что в случае успешной имплантации устройства Watchman такая тактика оказывается эффективнее и значительно безопаснее, чем длительный прием варфарина. Осложнения имплантации устройства остаются основным ограничением к широкому распространению процедуры окклюзирования ушка ЛП. Основной предиктор развития осложнений – опыт оператора. Исходя из этого, в настоящее время обязательным условием для имплантации устройств в той или иной клинике является обучение оператора с получением специального сертификата от фирмы-производителя.

Показания к имплантации

На данный момент устройство Watchman разрешено к применению в странах ЕС, но FDA пока

воздерживается от вынесения окончательного решения о возможности применения этого окклюдера до получения пятилетних результатов исследования PROTECT AF, а также результатов исследования PREVAIL (ожидаемый срок принятия решения – декабрь 2013 г.).

Согласно мнению экспертов, отраженному в Рекомендациях по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий Европейского общества кардиологов 2012 г., окклюзия ушка левого предсердия пока не рассматривается как альтернатива длительной антикоагулянтной терапии, а может быть выполнена лишь у пациентов с противопоказаниями к такому лечению (класс рекомендаций – IIb) [18]. По-видимому, после получения окончательных результатов исследования PROTECT AF спектр показаний может значительно расшириться.

Наиболее очевидными кандидатами на имплантацию окклюдера уже в настоящее время могут быть пациенты с высоким риском тромбоемболических осложнений, отказывающиеся от приема антикоагулянтов, а также больные, прекратившие прием этих препаратов по какой-либо причине, когда не удастся устранить эту причину и вернуться к приему лекарств.

Обсуждаемым и, возможно, перспективным направлением для расширения показаний к эндоваскулярной окклюзии ушка ЛП представляется применение этих устройств у пациентов с высоким риском геморрагических осложнений, а также у больных после успешной абляции по поводу МА [19, 20].

Теоретически еще одной нишей для этих устройств могло бы быть комбинированное применение с пероральными антикоагулянтами у пациентов с очень высоким риском тромбоемболических осложнений (в т.ч. тех, кто перенес ишемический инсульт на фоне адекватного медикаментозного лечения).

Альтернативные устройства

Существуют и другие системы для малоинвазивного «отключения» ушка левого предсердия (рис. 5).

Устройства WaveCrest и PLAATO в настоящее время не используются.

Устройство Amplatzer разрешено к применению в странах ЕС (ожидаемый срок принятия решения FDA о применении на территории США – 2015 г.). Система Amplatzer характеризуется рядом особенностей, которые делают ее несколько менее удобной в сравнении с устройством Watchman: 1) корпус окклюдера не полностью находится в ушке ЛП, частично занимая полость ЛП; 2) есть необходимость в подборе размеров катетеров и интродьюсеров, в процессе процедуры может потребоваться замена катетеров и интродьюсеров; 3) для коррекции позиции устройство должно быть полностью удалено; 4) больше (восемь) вариантов размеров окклюдеров; 5) более трудоемкая процедура имплантации, которая реализуется в ее большей длительности (для первого поколения устройства в среднем 90 мин против 56 мин в случае устройства Watchman).

Прямых сравнительных исследований различных устройств не проводилось, поэтому говорить о преимуществах того или иного окклюдера довольно сложно. Стоит подчеркнуть, что наибольшая доказательная база, безусловно, накоплена в отношении устройства Watchman (по сути, это пока единственное устройство, применение которого оценено в проспективных исследованиях).

Окончательно судить о месте окклюзирующих ушко ЛП устройств в спектре подходов к профилактике тромбоэмболических осложнений пока, пожалуй, несколько преждевременно, поскольку на настоящий момент даже не иницированы исследования по сравнению этого метода лечения и «новых» пероральных антикоагулянтов. Тем не менее финальные результаты исследования PROTECT AF, ожидаемые в декабре 2013 г., позволят уточнить показания к инвазивной профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с мерцательной аритмией.

Литература

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; 361:1139–51.
2. Manesh RP, Kenneth WM, Jyotsna Garg MS et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365:883–91.
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365:981–92.
4. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *The Annals of Thoracic Surgery*, 1996; 61:755–9.
5. Кропачева Е.С., Заграй А.А., Быкова Е.С. и соавт. Случай восстановления синусового ритма

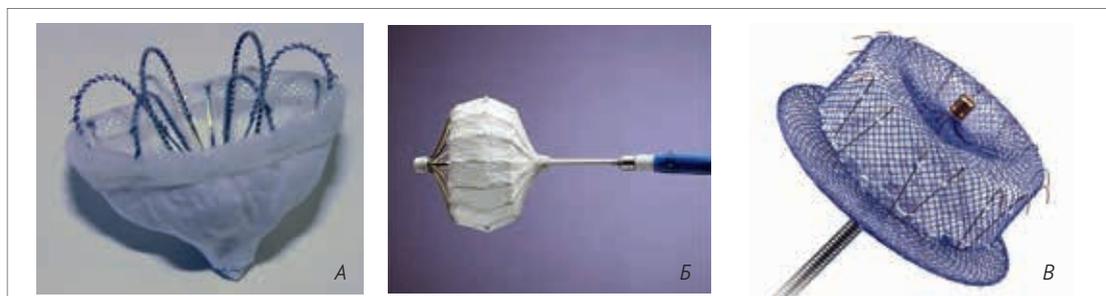


Рисунок 5. Альтернативные устройства для эндоваскулярной окклюзии ушка ЛП

- А. Устройство WaveCrest. Адаптировано [21]
 Б. Устройство PLAATO. Адаптировано из [22]
 В. Устройство Amplatzer Cardiac Plug Amulet. Адаптировано из [23]

у больного мерцательной аритмией после лизиса тромбов в левом предсердии и его ушке на фоне длительной терапии непрямыми антикоагулянтами. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2003;9:122–4.

6. WATCHMAN® Left Atrial Appendage Closure System. A Proven Device Alternative To Warfarin. Презентация на сайте фирмы-производителя устройства Watchman Boston Scientific. http://www.bostonscientific.com/watchman-eu/assets/pdf/WATCHMAN_PPT_Update.pdf.

7. Sick PB, Schuler G, Hauptmann KE et al. Initial worldwide experience with the WATCHMAN left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49: 1490–5.

8. Reddy V, Dosbi S, Sievert H et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure for Stroke Prophylaxis in Patients With Atrial Fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation*, 127 (6):720–9.

9. Reddy VY, Neuzil P, Sick P, Sievert H. Minimizing the Risk for Pericardial Effusion/Tamponade During LA Appendage Closure Using a Next-Generation Watchman LAA Closure Device (Preliminary Results of the European EVOLVE Registry). *Circulation*, 2011; 124: A16825.

10. Möbius-Winkler S, Sandri M, Mangner N et al. The WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Device for Atrial Fibrillation. *J. Vis. Exp.* (60), e3671, doi:10.3791/3671 (2012).

11. Reddy VY, Holmes D, Dosbi SK et al. Safety of Percutaneous Left Atrial Appendage Closure Results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With AF (PROTECT AF) Clinical Trial and the Continued Access Registry. *Circulation*, 2011;123:417–24.

12. Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, Neuzil P, Schuler G, Wiebe J, Sick P, Sievert H. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61 (25):2551–6.

13. Reddy VY. Long term results of PROTECT AF: The mortality effects of left atrial appendage closure versus warfarin for stroke prophylaxis in AF. Presented at: *Heart Rhythm Society 34th Annual Scientific Sessions*; May 9, 2013; Denver, CO.

14. PREVAIL Study. Презентация на сайте фирмы-производителя устройства Watchman Boston Scientific. <http://www.bostonscientific.com/watchman-eu/clinical-data/prevail-clinical-study.html>

15. <http://www.medpagetoday.com/upload/2013/3/9/PREVAIL.pdf>

16. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01760291>

17. Connolly SJ, Eikelboom J, Campbell J et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 364:806–17.

18. 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. *European Heart Journal*, 2012; 33:2719–47.

19. Swaans MJ, Alipour A, Rensing BJ et al. Catheter Ablation in Combination With Left Atrial Appendage Closure for Atrial Fibrillation. *J. Vis. Exp.* (72), e3818, doi:10.3791/3818 (2013).

20. Neuzil P. New preventive strategies: drugs and devices. Доклад на Европейском конгрессе кардиологов 2011 г. <http://spo.escardio.org/eslides/view.aspx?eevtid=48&fp=1047>

21. Coherex Medical Expands Portfolio with New Medical Device; New Heart Implant Treats Patients at Risk for Stroke. Пресс-релиз устройства WaveCrest. <http://www.businesswire.com/cgi-bin/mmg.cgi?eid=6487345&lang=en>

22. Syed TM, Halperin JL. Left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation: state of the art and current challenges. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, 2007;4: 428–35.

23. St. Jude Medical Receives CE Mark of Next-Generation Cardiac Device for Stroke Prevention. Пресс-релиз нового поколения устройства <http://www.businesswire.com/multimedia/home/20130118005023/en/>

