

ТРОМБОЗ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ ПОСЛЕ УСТАНОВКИ ОККЛЮЗИРУЮЩЕГО УСТРОЙСТВА WATCHMAN DEVICE В УШКО ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ

Ю. Ф. Осмоловская, И. В. Жиров, Н. В. Романова,
В. В. Грамович, Е. В. Дзыбинская, С. Н. Терещенко

Фибрилляция предсердий (ФП) является в настоящее время наиболее распространенным нарушением ритма сердца. Ее частота в общей популяции 1,5–2% [3]. Согласно результатам Фремингемского исследования риск развития ФП у лиц старше 40 лет составляет 26% для мужчин и 23% для женщин. При анализе когорты пациентов без сердечной недостаточности, не переносивших в анамнезе инфаркт миокарда, риск развития ФП в течение жизни составил 16% [4]. В Европе ФП страдают более 6 млн человек, на фоне старения населения ее распространенность в ближайшие 50 лет по меньшей мере удвоится. Данный вид аритмии ассоциируется с пятикратным увеличением риска инсульта и трехкратным увеличением риска развития застойной сердечной недостаточности [2, 3]. Тромбоэмболические осложнения (ТЭО), главным образом кардиоэмболический инсульт, ведут к инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов с ФП. Абсолютный риск возникновения инсульта у больных с ФП в среднем составляет 3–4% в год, но может увеличиваться более чем в 20 раз в зависимости от возраста и сопутствующих заболеваний пациента [5, 6].

Профилактика тромбоэмболических осложнений является главной целью в лечении пациентов с ФП. Традиционный подход к решению данной проблемы – назначение постоянного приема антикоагулянтной терапии. Эффективность пероральных антикоагулянтов для профилактики инсульта доказана в крупных

рандомизированных исследованиях. Варфарин является наиболее распространенным антикоагулянтом непрямого действия. Метаанализ 29 рандомизированных исследований (n = 28044) по оценке терапии варфарином при ФП продемонстрировал снижение относительного риска инсульта на 64% (95% ДИ: 49–74%), общей смертности на 26% (95% ДИ: 3–43%) в сравнении с плацебо, а также снижение относительного риска инсульта на 39% (95% ДИ: 22–52%) по отношению к антиагрегантной терапии. Снижение абсолютного риска инсульта на фоне терапии варфарином по сравнению с плацебо составило 2,7% в год для первичной профилактики и 8,4% в год для вторичной профилактики [7].

Несмотря на высокую эффективность варфарина в отношении профилактики ТЭО, в вопросах практического применения препарата существует немало проблем. Основными недостатками варфарина являются необходимость частого контроля МНО, узкое терапевтическое окно (целевое значение МНО для пациентов с клапанной ФП – 2,0–3,0), медленное начало действия, требующее 3–6 дней для достижения терапевтического уровня, множественные лекарственные взаимодействия, необходимость соблюдения диеты с ограничением продуктов, богатых витамином К [8]. Главной опасностью для пациентов, принимающих варфарин, является развитие геморрагических осложнений, самым грозным из которых является геморрагический инсульт. Частота крупных кровоте-

ний на фоне терапии варфарином составляет около 2%, а фатальных – около 0,1% в год [9–11]. Жесткий контроль МНО в терапевтических пределах является условием безопасного и эффективного применения варфарина.

Препараты из группы новых пероральных антикоагулянтов по результатам крупных рандомизированных исследований III фазы показали не меньшую эффективность по сравнению с варфарином в отношении профилактики ТЭО у больных неклапанной ФП. В связи с этим их использованию уделяется все большее внимание. В настоящее время одобрены к применению три препарата из группы НОАК: дабигатран (исследование RE-LY), ривароксабан (исследование ROCKET-AF) и апиксабан (исследования AVERROES, ARISTOTLE). Данная группа препаратов имеет определенные преимущества по отношению к варфарину, а именно: быстрое начало действия, предсказуемый терапевтический уровень, не требующий мониторинга, низкую вероятность взаимодействия с препаратами и пищей [12]. Основными недостатками НОАК являются отсутствие подтвержденного лабораторного маркера антикоагулянтного эффекта и антидота, в свете чего вопрос о ведении пациентов при возникновении геморрагических осложнений пока остается нерешенным [1]. Другой проблемой антитромботической терапии является приверженность пациентов к лечению. Пропуск приема пероральных антикоагулянтов ведет к снижению антикоагулянтного эффекта, а следовательно, к возрастанию риска кардиоэмболического инсульта.

Принимая во внимание то, что образование тромбов наиболее вероятно в гемодинамически неактивных участках, главным из которых является ушко левого предсердия, на протяжении последних 20 лет обсуждается вопрос об исключении ушка левого предсердия из системного кровотока с целью профилактики тромбоэмболических осложнений в качестве альтернативы длительной антикоагулянтной терапии [2, 3]. По данным исследования ACUTE, в рамках которого пациентам

с ФП проводилась чреспищеводная эхокардиография, 88,2% выявленных тромбов были локализованы в ушке левого предсердия (УЛП) [13]. Существует два метода изоляции ушка левого предсердия: хирургический и чрескожный. Хирургическая аппликация УЛП не используется самостоятельно и, как правило, проводится в рамках больших оперативных вмешательств. В настоящее время для чрескожной изоляции УЛП предложены три устройства – PLAATO, Watchman Device, Amplatzer Cardiac Plug, различающиеся между собой как по структуре, так и по уровню доказательности. Доказательная база по эффективности и безопасности в настоящее время имеется только для Watchman Device. Устройство Watchman Device состоит из нитиноловой основы и имеет вид зонтика, который, раскрываясь, блокирует УЛП (рис. 1). Поверхность, обращенная в полость левого предсердия, имеет полимерное покрытие, на котором происходит эндотелизация устройства. Установка Watchman Device проводится под контролем чреспищеводной эхокардиографии и рентгенангиографии. Доставка устройства в УЛП осуществляется эндоваскулярным феморальным трансвенозным доступом с помощью специальной системы, которая проводится из нижней полой вены и правого предсердия в полость левого предсердия после пункции межпредсердной перегородки (рис. 2).

Результаты первого крупного рандомизированного исследования (PROTECT AF) по оценке эффективности и безопасности изоляции УЛП устройством Watchman Device в сравнении с антикоагулянтной терапией варфарином были опубликованы в 2009 г. В исследование включались пациенты с неклапанной ФП старше 18 лет, имеющие по крайней мере 1 балл по шкале CHADS₂ (XCH, артериальная гипертензия, возраст 75 лет и более, сахарный диабет, предшествующий инсульт или транзиторная ишемическая атака). Пациенты, включенные в исследование (n = 707), были рандомизированы в соотношении 2 : 1 (устройство/контроль), в группе вмешательства выполнено 478 успешных им-

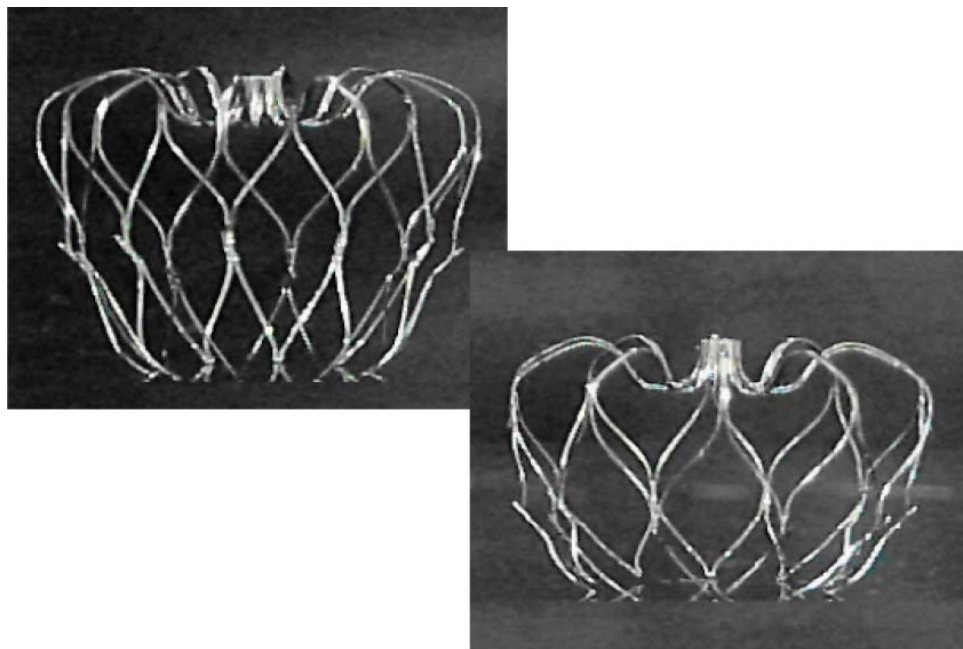


Рисунок 1. Схематическое изображение устройства Watchman Device

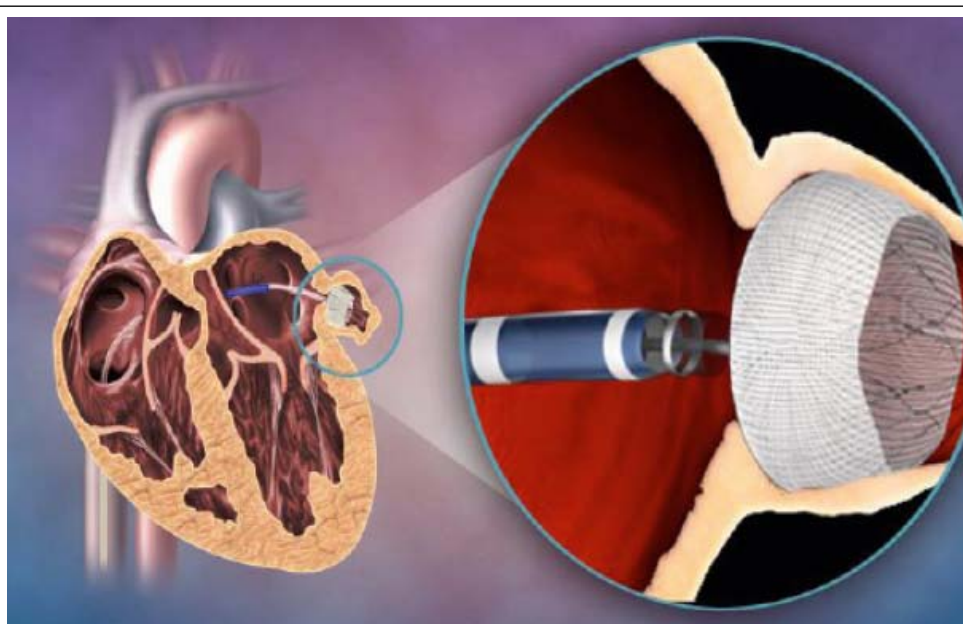


Рисунок 2. Схема расположения устройства Watchman Device в ушке левого предсердия при успешной имплантации

плантаций. После установки Watchman Device пациенты в течение 45 дней получали варфарин до завершения эндотелизации устройства, затем при отсутствии (по данным чреспищеводной эхокардиографии) потока более 5 мм по периметру устройства, признаков тромбообразования на его поверхности варфарин отменялся. Назначалась двойная антиагрегантная терапия (аспирин 81–325 мг, клопидогрел 75 мг) на 6 мес. Через 6 мес. клопидогрел отменяли, продолжалась монотерапия аспирином. Согласно результатам исследования, эндоваскулярная изоляция УЛП показала не меньшую эффективность в отношении предупреждения инсульта, сердечно-сосудистой смерти и системной эмболии по сравнению с варфарином (RR 0,62, 95% ДИ 0,35–1,25) [14].

В качестве комбинированной конечной точки для оценки безопасности WD были приняты осложнения, связанные с имплантацией устройства, и крупные кровотечения (интракраниальные кровотечения; гастроинтестинальные кровотечения, потребовавшие гемотрансфузии). Несмотря на то что имплантация WD показала сопоставимую с терапией варфарином эффективность, риск осложнений в группе изоляции УЛП был значительно выше (RR 1,69, 95% ДИ 1,01–3,19) [14].

Наиболее значимыми осложнениями, связанными с процедурой имплантации WD, были перикардиальный выпот или тампонада перикарда, инсульт во время выполнения операции и эмболизация устройства. При анализе полученных в исследовании данных выяснилось, что большая часть периоперационных осложнений приходилась на пациентов, которые были включены в начале исследования. По мере отработки методики имплантации устройства число осложнений значимо снижалось [14, 15].

В исследовании PROTECT AF тромбоз, ассоциированный с устройством, наблюдался у 20 из 478 пациентов, которым была выполнена аппликация ушка левого предсердия (4,2%). Кардиоэмболический инсульт развился у трех пациентов, остальные остались асимптомными [15].

В настоящее время проводится второе рандомизированное исследование по изучению эффективности и безопасности аппликации УЛП устройством WD PREVAIL. Результаты исследования ожидаются в 2017 г. Согласно рекомендациям ЕОК, вопрос об эндоваскулярной аппликации УЛП может быть рассмотрен при наличии у пациента противопоказаний к длительной антикоагулянтной терапии (класс IIb, уровень доказательности B) [3]. Абсолютными противопоказаниями к назначению варфарина являются аллергия на препарат, геморрагический инсульт в анамнезе, активное кровотечение, значимая тромбоцитопения. Все остальные противопоказания являются относительными, и выбор осуществляется на основании индивидуального соотношения пользы и риска кровотечений [9].

В данной публикации рассмотрен клинический случай образования флотирующего тромба в левом предсердии у пациента после эндоваскулярной аппликации УЛП устройством Watchman Device.

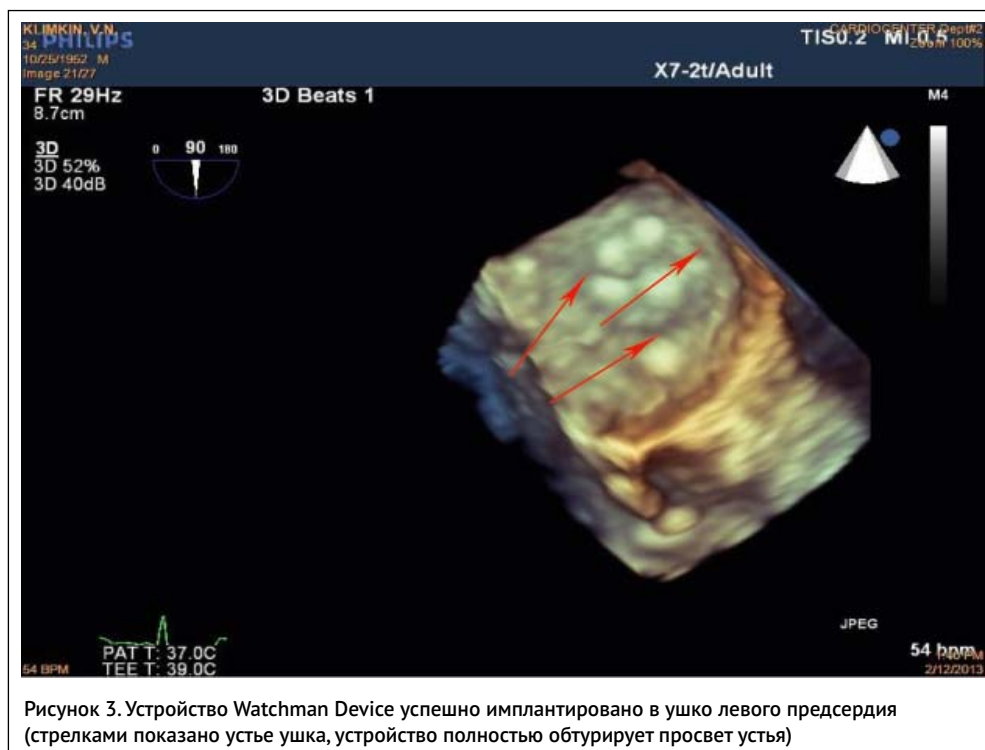
У пациента К. (56 лет, длительный анамнез гипертонической болезни, 07.06.2009) возник пароксизм ФП. Попытки медикаментозной кардиоверсии Новокаиномидом, Кордароном по месту жительства не привели к восстановлению синусового ритма. Через две недели пациент был госпитализирован в отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности РКНПК с диагнозом *гипертоническая болезнь III стадии, гипертоническое сердце, нарушение ритма сердца: затянувшийся пароксизм фибрилляции предсердий от 07.06.2009*. При поступлении на ЭКГ регистрировалась фибрилляция предсердий с ЧСС 58–150 уд/мин. По данным трансторакальной эхокардиографии определялось увеличение размеров левого предсердия (5,1–5,2 см), некоторое расширение полости левого желудочка (КДР 5,6 см), снижение фракция выброса левого желудочка до 50%, клапанный аппарат интактен. При чреспищеводной эхокардиографии был выявлен эффект спонтанного эхоконтрастирования III–IV степени в полости левого

предсердия, замедление кровотока до 18 см/с (норма > 40 см/с) и эффект спонтанного эхоконтрастирования IV степени в ушке левого предсердия; в правом предсердии спонтанное эхоконтрастирование III–IV степени; тромбов в полости сердца и ушках предсердий визуально не выявлено. В связи с высоким риском тромбоэмболических осложнений, большими размерами полости левого предсердия от попыток восстановления синусового ритма было решено воздержаться, подобрана антикоагулянтная терапия варфарином с целевым значением МНО в пределах 2,0–3,0. Для контроля ЧСС назначены бисопролол, дигоксин.

При обследовании в октябре 2012 г, учитывая лабильность уровня МНО, эрозивный гастрит по данным гастроскопии, а также отказ пациента постоянно принимать варфарин, больному была рекомендована операция по имплантации устройства Watchman Device

в качестве альтернативы длительной антикоагулянтной терапии.

По данным контрольной трансторакальной эхокардиографии, левое предсердие значительно увеличено (ЛП 5,4 см; объем ЛП 118 мл), полость левого желудочка несколько расширена (КДР 5,1 (базальный сегмент) и 5,9 (средний сегмент); ФВ 55–60%), клапаны интактны. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии тромбов в полостях сердца не выявлено. Пациенту успешно выполнена имплантация окклюзирующего устройства Watchman Device в ушко левого предсердия (рис. 3). В течение полутора месяцев после операции продолжена терапия варфарином с целевым значением МНО на пределах 2,0–3,0. При контрольной чреспищеводной эхокардиографии через 45 дней (согласно протоколу) после установки Watchman Device: в полости левого предсердия определяется выраженный эф-



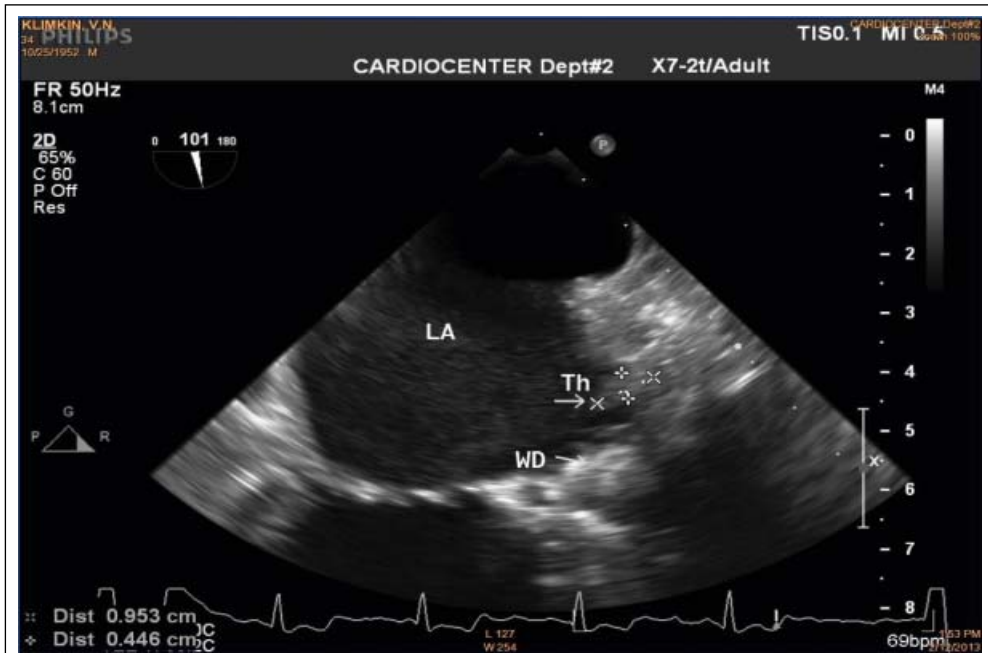


Рисунок 4. Спонтанное эхоконтрастирование в полости левого предсердия (LA – левое предсердие, Th – тромб, WD – устройство Watchman Device)

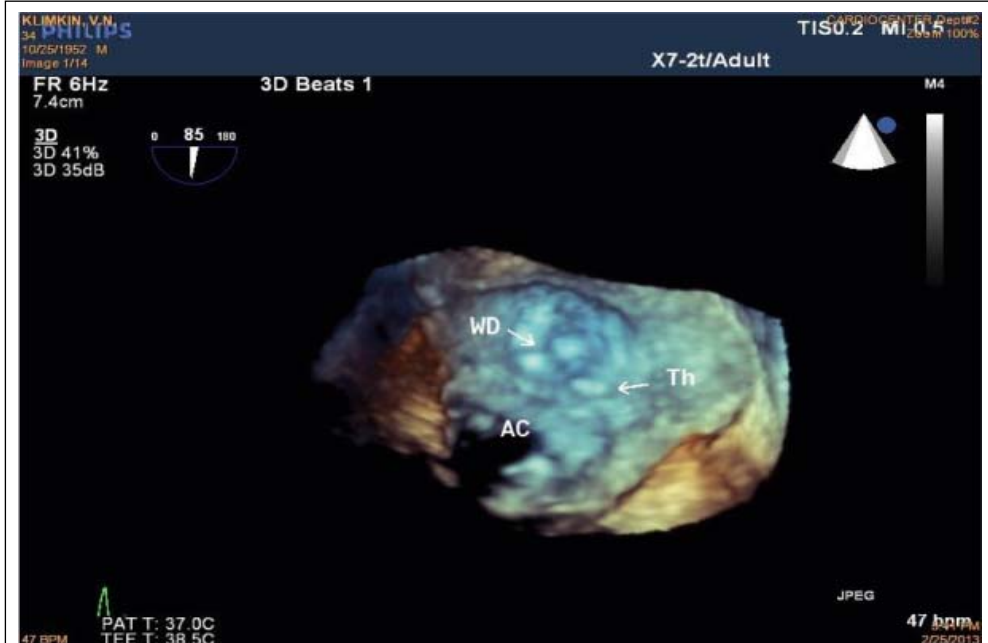


Рисунок 5. Флотирующий тромб на расстоянии приблизительно 8 мм над устройством Watchman Device (AC – вид со стороны левого предсердия, Th – тромб, WD – устройство Watchman Device)

факт спонтанного эхоконтрастирования (IV+) (рис. 4); окклюдер obtурирует ушко левого предсердия; на поверхности устройства дополнительных образований достоверно не определяется, патологические потоки по периметру устройства не выявляются; в области передней стенки левого предсердия на расстоянии 8 мм над окклюдером дополнительное подвижное образование округлой формы, средней экзогенности, размером 4,5 x 9,5 мм (флотирующий тромб) (рис. 5). Учитывая полученные данные ЧПЭХО, принято решение о переводе пациента на терапию низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин натрия) в лечебной дозе с временной отменой варфарина с рекомендациями проведения контрольного исследования через 6–8 нед. При контрольном исследовании через 2 мес. на ЧПЭХО сохраняется прежняя картина (флотирующий тромб прежних размеров). В связи с отсутствием динамики по данным ЧПЭХО, неэффективностью проводимой терапии НМГ принято решение о возобновлении терапии варфарином с поддержанием уровня МНО от 2,5 до 3 (контроль МНО в амбулаторном порядке не реже одного раза в неделю). На фоне терапии варфарином в течение 2 мес. (МНО от 2,6–3,2) при контрольной ЧПЭХО через 8 нед. тромбов в полости левого предсердия обнаружено не было. Пациент оставался полностью бессимптомным, за все время наблюдения ТЭО не было.

Представленный клинический пример говорит о том, что УЛП при фибрилляции предсердий является главным, но не единственным местом образования тромбов. В данном случае имплантация окклюдирующего устройства в ушко левого предсердия, к сожалению, не позволила пациенту отказаться от длительной антикоагулянтной терапии.

Таким образом, использование нефармакологических способов профилактики ТЭО у пациентов с фибрилляцией предсердий имеет свои объективные ограничения и в настоящее время может рассматриваться лишь как вспомогательный метод в случае наличия

абсолютных противопоказаний к назначению антикоагулянтов. При этом имплантация окклюдирующих устройств в ушко левого предсердия не всегда ведет к возможности отказа от последующего приема антикоагулянтов.

Литература:

1. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность*. 2013, 14, 7 (81).
2. Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012.
3. A John Camm (Chairperson) (UK), Gregory YH Lip (UK), Raffaele De Caterina (Italy), Irene Savelieva (UK), Dan Atar (Norway), Stefan H. Hohnloser (Germany), Gerhard Hindricks (Germany), Paulus Kirchhof (UK). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* (2012) 33, 2719-2747 doi:10.1093/eurheartj/ehs253.
4. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004, 110: 1042-1046.
5. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*. 2007. 69: 546-554.
6. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke*. 2008. 39: 1901-10.
7. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.* 146, 857-867 (2007).
8. You JJ, Singer DE, Howard PA et al.; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic

Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 141 (2 Suppl.), 531-575.

9. Кропачева Е.С. Актуальные вопросы терапии Варфарином для практикующих врачей. *Русский медицинский журнал*, 2012, 14.

10. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complication of anticoagulant treatment *Chest*. 2001. 19 (1): 108-121.

11. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M et al. Hemorrhagic complications of oral anticoagulant therapy: results of a prospective multicenter study ISCOAT (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy) *G. Ital. Cardiol.* 1997. 27 (3): 231-243.

12. Aung Myat, Yousif Ahmad, ShouvikHaldar, Udaya S Tantry, Simon R Redwood, Paul A Gurbel, Gregory YH Lip. The Inherent Risk of Antithrombotic Pharmacotherapy Used for

Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013, 11 (8): 1029-1049.

13. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, Davidoff R, Erbel R, Halperin JL, Orsinelli DA, Porter TR, Stoddard MF. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2001 May 10, 344 (19): 1411-20.

14. Holmes D, Reddy VY, Turi Z et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomized non-inferiority trial. *Lancet.* 2009, 374: 534-542.

15. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. 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 Feb 1, 123 (4): 417-24.



Список сокращений:

ДИ – доверительный интервал.

МНО – международное нормализованное отношение.

НОАК – новые антикоагулянты.

ОР – относительный риск.

ФВ – фракция выброса.

ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

ФК – функциональный класс.

ФП – фибрилляция предсердий.

ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

ARISTOTLE – Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation.

AVERROES – Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation.

RE-LY – Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy With DabigatranEtexilate.

ROCKET-AF – An Efficacy and Safety Study of Rivaroxaban With Warfarin for the Prevention of Stroke and Non-Central Nervous System Systemic Embolism in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation.