

ОПЫТ ОККЛЮЗИИ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ, ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ НАПРАВЛЕНИЯ

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

Цель. Оценить возможность проведения гибридной процедуры, включающей одномоментную криобаллонную изоляцию устьев легочных вен (УЛВ) и имплантацию окклюдированного устройства ушка левого предсердия (УЛП) у пациентов с высоким тромбоземболическим и геморрагическим риском и выраженной симптоматикой пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы. С 2012 по 2016 гг. было выполнено 72 процедуры имплантации окклюдированного устройства УЛП пациентам с высоким тромбоземболическим и геморрагическим риском (средний возраст $68 \pm 7,4$ лет, 48 женщины, 24 мужчин, средний уровень $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$ $4,82 \pm 1,48$), в 3 из которых выполнялась одномоментная криобаллонная изоляция УЛВ без электрической изоляции УЛП. Оценивались параметры эндоваскулярного вмешательства, частота интраоперационных осложнений у пациентов с ФП, включающего одномоментную катетерную криобаллонную изоляцию УЛВ и имплантацию окклюдированного устройства УЛП в сравнении с изолированной имплантацией окклюдера УЛП.

Результаты. Имплантация окклюдированного устройства была успешна в 100% случаев. Перипроцедуральная эффективность изоляции УЛВ составила 100%. В обеих группах отсутствовали интраоперационные осложнения. Среднее гепариновое время и доза контрастного препарата в группе гибридного вмешательства достоверно были больше: $94,3 \pm 6,8$ мин против $59,7 \pm 19,95$ мин ($p < 0,05$), $196,8 \pm 20,82$ мл против $124,6 \pm 30,24$ мл ($p < 0,05$).

Заключение. Проведение гибридного оперативного вмешательства, включающего одномоментную катетерную изоляцию УЛВ и имплантацию окклюдированного устройства УЛП увеличивает среднюю продолжительность процедуры и дозу расходуемого контрастного препарата в сравнении с изолированной имплантацией окклюдера УЛП без увеличения риска интраоперационных осложнений.

Российский кардиологический журнал 2017, 8 (148): 65–69
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-65-69>

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ушко левого предсердия, профилактика инсульта, криобаллонная абляция, антикоагулянтная терапия.

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Давтян К. В. — д.м.н., руководитель лаборатории рентгенхирургических методов лечения нарушений ритма сердца, Калемберг А. А. — к.м.н., м.н.с. лаборатории рентгенхирургических методов лечения нарушений ритма сердца, Симонян Г. Ю. — м.н.с., сердечно-сосудистый хирург, Шатахцян В. С. — сердечно-сосудистый хирург, Топчян А. Г. — аспирант лаборатории рентгенхирургических методов лечения нарушений ритма сердца.

АВК — антагонисты витамина К, АКТ — антикоагулянтная терапия, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, УЛВ — устья легочных вен, УЛП — ушко левого предсердия, ФП — фибрилляция предсердий, АСР — Amplatzer Cardiac Plug, WD — Watchman device.

Рукопись получена 10.05.2017

Рецензия получена 30.05.2017

Принята к публикации 13.06.2017

A CASE OF THE LEFT ATRIUM APPENDAGE OCCLUSION, SUGGESTIONS ON THE CLINICAL FIELD DEVELOPMENT

Davtian K. V., Kalemberg A. A., Simonian G. Yu., Shatahtsian V. S., Topchian A. G.

Aim. To evaluate the possibility of hybrid procedure that includes single-moment cryoballoon isolation of pulmonary veins (PV) ostia and implantation of occluder into the left atrium appendage (LAA) in patients of high thromboembolic and hemorrhagic risk and prominent symptoms in atrial fibrillation (AF) paroxysms.

Material and methods. From 2012 to 2016 y., 72 procedures performed, of LAA occluder implantation for patients with high thromboembolic and hemorrhagic risk (mean age $68 \pm 7,4$ y.o., 48 females, 24 males, mean rate by $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$ $4,82 \pm 1,48$ points), of those 3 underwent single-moment cryoballoon isolation of the PV ostia without electrical isolation of LAA. The parameters of the intervention were assessed, and prevalence of intra-operation complications in AF patients that included single-moment catheter cryoballoon isolation of PV ostia and implantation of LAA occluding device, in comparison with isolated LAA occluder implantation.

Results. Occluding device implantation was successful in 100% cases. Periprocedural efficacy of PV ostia isolation was 100%. In both groups, intraoperational complications were absent. Mean heparin time and dosage of

contrast in the hybrid intervention group were higher: $94,3 \pm 6,8$ min vs $59,7 \pm 19,95$ min ($p < 0,05$), $196,8 \pm 20,82$ mL vs $124,6 \pm 30,24$ mL ($p < 0,05$), respectively.

Conclusion. Performing of the hybrid intervention that includes single-moment catheter isolation of PV ostia and implantation of the occluding device into LAA increases mean procedure duration and contrast load in comparison to isolated LAA occluder implantation, with no operational risk increase.

Russ J Cardiol 2017, 8 (148): 65–69

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-65-69>

Key words: atrial fibrillation, left atrium appendage, stroke prevention, cryoballoon ablation, anticoagulation therapy.

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

Фибрилляция предсердий (ФП) — самое распространенное нарушение ритма сердца в клинической практике врача, увеличение встречаемости которого прогнозируется в ближайшем будущем [1]. Каждый пятый инсульт является осложнением ФП, и чаще, чем при инсультах другой этиологии, является фатальным или приводит к длительной недееспособности и инвалидизации [2]. Ежегодный риск инсульта

колеблется от 0,19 до 23%, в зависимости от факторов риска пациента (возраст, пол и сопутствующие заболевания). По данным Фрамингемского исследования, пациенты, перенесшие инсульт из-за ФП, имеют на 25% и 63% выше риск смерти в течение 30 дней и в течение одного года, соответственно.

Пероральные антикоагулянты сохраняют большое значение для профилактики инсульта и тромбозов



Рис. 1. Устройства для закрытия ушка левого предсердия: а) Watchman device, б) Amplatzer Cardiac Plug, в) Amplatzer Amulet, г) LARIAT, д) Wavecrest, е) Lambre, ж) AtriClip Flex Device, з) Cardia Ultraseal, и) Occlutech.

лии у пациентов с ФП. Две основных стратегии антикоагулянтной терапии (АКТ) в настоящее время доступны — антагонисты витамина К (АВК) и прямые оральные антикоагулянты (ПОАК). Терапия варфарином снижает риск инсульта на 64%, а аспирином — на 22%, по сравнению с контролем [3]. Однако использование АВК ограничивается узким терапевтическим интервалом, что требует частого контроля и корректировки дозы. По этой причине только половина пациентов находится в рамках терапевтического диапазона международного нормализованного отношения. Узкое терапевтическое окно, необходимое для эффективного и безопасного использования АВК, приводит к высокому риску передозировки препарата или недостаточной его эффективности. Это особенно актуально в условиях ограниченного доступа к квалифицированной медицинской помощи. ПОАК, включая прямой ингибитор тромбина — дабигатран, и ингибиторы фактора Ха — аписабан, ривароксабан и эдоксабан, все чаще используются для профилактики инсульта у пациентов с ФП в качестве альтернативы АВК. Основой для этого стали крупные рандомизированные исследования, продемонстрировавшие, по меньшей мере, сопоставимость эффективности и безопасности этой группы препаратов в сравнении с АВК [4].

Несмотря на доказанную эффективность применения варфарина и его аналогов, значительное количество пациентов отказываются от приема терапии или прекращают её вскоре после начала. Одной из основных причин неназначения врачом АКТ или отказа пациента от нее является угроза кровотечений. Риск кровотечений растет с увеличением тромбоэмболического риска, поскольку суммирующие факторы шкал частично перекликаются. Наличие абсолютных противопоказаний к АКТ является основным ограничением в использовании ПОАК или АВК. С другой стороны, прекращение АКТ у пациентов с высоким риском инсульта не рекомендуется.

Появление различных данных о том, что до 90% тромбов локализуется в полости ушка левого пред-

сердия (УЛП) [5], привело к разработке новых методов, препятствующих локальному тромбообразованию.

Для пациентов, которым противопоказан длительный прием пероральной АКТ, существует возможность альтернативной профилактики инсульта при ФП, а именно эндоваскулярная окклюзия ушка левого предсердия. Впервые такая система (PLATO) была испытана в 2001г, а в последующем появились многочисленные ее аналоги: Watchman device (WD) (Boston Scientific), Amplatzer Cardiac Plug (ACP) (St. Jude Medical), Amplatzer Amulet (St. Jude Medical), LARIAT, Wavecrest (Coherex), Lambre (LifeTech), AtriClip Flex Device (Gillinov-Cosgrove), Cardia Ultraseal (Total Medical Solutions), Left Atrial Appendage Occluder (Occlutech) (рис. 1).

Такие устройства представляют собой разнообразные конструкции, и, следовательно, совершенно разные подходы к механическому закрытию УЛП. Вышеуказанные системы окклюзии стали эволюционным процессом совершенствования методики для достижения максимальной эффективности и безопасности.

Однако, только одно устройство — Watchman device (WD) — было исследовано в крупных рандомизированных исследованиях (PROTECT AF и PREVAIL), которые показали, что эндоваскулярная окклюзия УЛП может сопоставимо снижать риск инсульта у пациентов с ФП по сравнению с консервативной терапией. Более того, качество жизни пациентов с имплантированным устройством в сравнении с контрольной группой в течение 12 мес. после процедуры было значительно лучше [6]. В последующем, многочисленные регистры подтверждали эффективность и безопасность выполнения эндоваскулярной окклюзии УЛП, однако дополнительных рандомизированных исследований не проводилось. Опубликованные данные мета-анализа наблюдения 2406 пациентов (табл. 1), которым была выполнена окклюзия УЛП устройством WD в исследованиях и регистрах (PROTECT-AF, PREVAIL, CAP, CAP 2) показали значительное снижение риска геморрагического инсульта (0,15 vs. 0,96; $p < 0,004$), сердечно-сосудистой смертности (1,1 vs. 2,3; $p < 0,006$) и риска кровотечений (6,0% vs. 11,3%; $p < 0,006$) в сравнении с пациентами, принимающими АВК. Частота же ишемического инсульта была выше у пациентов с имплантированным окклюдизирующим устройством (1,6 vs. 0,9; $p < 0,05$), однако, за счет снижения числа геморрагических осложнений, в сравнении с приемом АВК, в группе эндоваскулярного лечения общая смертность была достоверно ниже, в первую очередь, за счет сердечно-сосудистой [7].

Учитывая большое количество осложнений, связанных с процедурой, использование устройства как прямой альтернативы АКТ не могло получить одобрения. Однако Европейским обществом кардиоло-

Таблица 1

Данные включения пациентов в исследования устройства Watchman device

Исходные данные клинических исследований и регистров имплантации устройства Watchman					
	PROTECT AF	PREVAIL	CAP	CAP2	Всего
Годы включения	2005-2008	2010-2012	2008-2010	2012-2014	
n — включенных пациентов	800	461	566	579	2406
n — рандомизированных	707	407	–	–	1114
Watchman:варфарин (2:1)	463:244	269:138	566	579	1877:382
Средний период наблюдения (лет)	4,0	2,2	3,7	0,58	–
Пациенто-лет	2717	860	2022	332	5931

Сокращения: CAP — Continued Access to PROTECT AF registry, CAP2 — Continued Access to PREVAIL registry, PREVAIL — Prospective Randomized Evaluation of the Watchman LAA Closure Device In Patients With Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy, PROTECT AF — Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation.

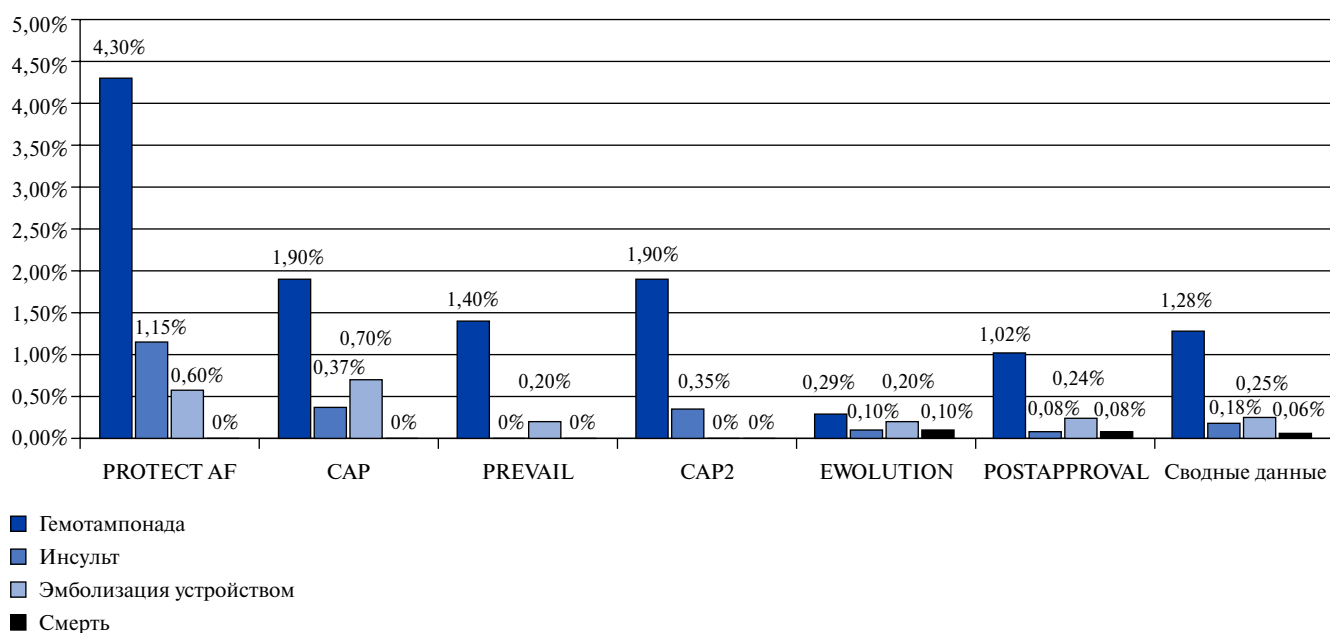


Рис. 2. Частота интраоперационных осложнений в исследованиях/регистрах: PROTECT AF, CAP, PREVAIL, CAP2, EWOLUTION, POST-FDA APPROVAL.

Примечание: CAP, CAP2, PREVAIL, PROTECT AF — см. примечание к таблице 1.

Сокращения: EWOLUTION — Registry on Watchman Outcomes in Real-Life Utilization, FDA — U. S. Food and Drug Administration.

гов было решено, что у пациентов с невозможностью консервативной профилактики ишемического инсульта можно рекомендовать окклюзию УЛП (Класс IIa, B). В 2014г был опубликован документ специалистов EHRA/PCI регламентирующий отбор пациентов на эндоваскулярную окклюзию УЛП [8], тактику операционного лечения и послеоперационное ведение, включающее в себя схемы временного антитромботического сопровождения.

В дальнейшем, увеличение числа имплантаций окклюдизирующих устройств привело к появлению регистров, основная цель которых заключалась в отображении риска операционных осложнений, поскольку именно данные о безопасности окклюзии в исследовании PROTECT AF не позволили более широко рекомендовать этот метод лечения. Послед-

ним из таковых стал регистр имплантаций устройства WD после утверждения возможности использования комитетом FDA (Post-FDA Approval) [9]. Так, с начала 2015г было проведено 3822 операций в 169 медицинских центрах. При этом, 71% специалистов выполняли данную процедуру впервые. Результаты вмешательств показали более чем четырехкратное снижение количества гемотампонад как одного из самых серьезных и частых осложнений в исследовании PROTECT AF (рис. 2).

Таким образом, с поступательным технологическим усовершенствованием систем эндоваскулярной окклюзии УЛП и снижением риска оперативных вмешательств можно ожидать расширения клинических показаний для их применения у пациентов с ФП.

Таблица 2

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Возраст, лет (M±SD)	68±7,4 лет
Пол м/ж	24/48
Форма фибрилляции предсердий (%):	- пароксизмальная 54% (n=39) - персистирующая 14% (n=10) - постоянная 32% (n=23)
ОНМК в анамнезе (%)	78% (56), на фоне АКТ — 11% (8)
Геморрагические события (%)	72% (52), на фоне АКТ 61% (44)
СКФ, мл/мин (M±SD)	61,9±17,8 мл/мин
Средний уровень CHA ₂ DS ₂ -VASc, (M±SD)	4,82±1,48
Средний уровень HAS-BLED, (M±SD)	3,74±0,89

Примечание: АКТ — антикоагулянтная терапия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Материал и методы

С 2012 по 2016гг ФГБУ ГНИЦПМ Минздрава России было выполнено 72 процедуры эндоваскулярной окклюзии УЛП пациентам с ФП. Показаниями для данной процедуры являлись невозможность пожизненного приема АКТ у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений. Всего было выполнено 35 имплантаций устройств WD и 37 имплантаций устройств АСР. Клинико-демографическая характеристика групп пациентов представлена в таблице 2.

В трех случаях в дополнение к имплантации окклюдера УЛП (1 устройство АСР и 2 устройства WD) производилась одномоментная криобаллонная изоляция устьев легочных вен (УЛВ) по стандартизированному протоколу. Катетерная электрическая изоляция УЛП не производилась. Показаниями для выполнения гибридной процедуры являлись выраженная симптомность ФП при неэффективной антиаритмической терапии и невозможность пожизненного приема антикоагулянтных препаратов (некурабельные хронические кровотечения). В послеоперационном периоде назначалась АКТ дабигатраном в дозе 110 мг дважды в сутки на срок 3 мес. с последующим контролем чреспищеводного эхокардиографического исследования. Суммарный срок наблюдения всей группы пациентов составил 224,6 пациенто-лет.

Результаты и обсуждение

В обеих группах в 100% случаев удалось успешно имплантировать окклюдирующее устройство УЛП. Перипроцедуральная эффективность изоляции УЛВ составила 100%. Среднее гепариновое время и доза контрастного препарата достоверно были больше в группе гибридного вмешательства: 94,3±6,8 мин против 59,7±19,95 мин ($p<0,05$) и 196,8±20,82 мл против 124,6±30,24 мл ($p<0,05$), что не было ассоциировано с появлением интраоперационных осложнений. За истекший период данных об острых нарушениях

мозгового кровообращения или тромбоэмболических осложнениях получено не было.

Проведение одномоментной катетерной изоляции УЛВ вместе с имплантацией окклюдирующего устройства в настоящее время стало одним из распространенных гибридных вмешательств по поводу ФП. Однако до недавнего времени показанием к такому подходу являлась только невозможность приема пожизненной АКТ в дополнение к симптомной пароксизмальной ФП (как это было сделано в нашем случае). В последующем, необходимость увеличения эффективности стратегии контроля ритма, в первую очередь, у пациентов с персистирующей ФП, потребовала расширения протокола линейных и точечных воздействий в правом и левом предсердии (внегочных очагов ФП). Одним из таких очагов триггерной активности в 27% является УЛП [10]. Ранее применение хирургического и чрескожного лигирования УЛП достоверно снижало частоту пароксизмов ФП [11, 12]. Тем не менее, катетерное воздействие в этом участке длительное время не получало широкого распространения из-за высокого риска повреждения огибающей артерии, левого диафрагмального нерва или высокого риска тромбоэмболических осложнений за счет снижения скорости кровотока в УЛП как результата потери систолической функции [13]. Дальнейшее модернизирование методик катетерного лечения ФП, в том числе, появление криобаллонной изоляции УЛВ, вернуло интерес к электрической изоляции УЛП. Так, в ходе сравнительного ретроспективного исследования Yorgun H, et al., были проанализированы результаты криобаллонной изоляции УЛП в дополнение к стандартной изоляции УЛВ у пациентов с персистирующей формой ФП [14]. По результатам наблюдения в течение одного года у 86% пациентов отсутствовали указания о наличии пароксизмов ФП, что в сравнении с группой стандартизированной процедуры (изоляция только УЛВ), было достоверно более эффективно (67% против 86%; $p<0,001$).

Следует отметить, что в группе изоляции УЛП через 12 мес. после вмешательства, контрольное чреспищеводное эхокардиографическое исследование выявило снижение скоростных характеристик кровотока УЛП в сравнении с исходными значениями, однако это не привело к увеличению частоты ишемических инсультов в сравнении с группой контроля. Тромбов в полости левого предсердия в ходе контрольных исследований выявлено не было. Эти данные существенно отличаются от результатов ранее опубликованных исследований радиочастотной изоляции УЛП у пациентов с персистирующей формой ФП [15].

Заключение

Проведение гибридного оперативного вмешательства, включающего одномоментную катетерную изоляцию УЛВ и имплантацию окклюдирующего устрой-

ства УЛП, позволит повысить эффективность тактики контроля ритма с максимальным уменьшением тромбоэмболического и геморрагического риска у пациентов с ФП без увеличения риска интраоперационных осложнений. Гибридная процедура увеличивает среднюю продолжительность процедуры и дозу расходуемого контрастного препарата в сравнении с изолированной имплантацией окклюдера

УЛП. Очевидно, что электрическая изоляция УЛП в будущем позволит повысить эффективность тактики контроля ритма, однако остается вопрос — будет ли выполняться одномоментная имплантация окклюдирующего устройства в этих ситуациях? Возможно, будущее лечения ФП именно за такими гибридными процедурами, при условии достаточной фильтрационной функции почек.

Литература

1. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001; 86(5): 516-21.
2. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee, American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009; 119 (3): e21-e181.
3. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007; 146 (12): 857-67.
4. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet*. 2014; 383 (9921): 955-62.
5. Blackshear J, Odell J. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 1996; 61 (2): 755-9.
6. Alli O, Doshi S, Kar S, et al. Quality of life assessment in the randomized PROTECT AF (Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage Versus Warfarin Therapy for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation) trial of patients at risk for stroke with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61 (17): 1790-8.
7. Holmes DR, Doshi SK, Kar S, et al. Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: a patient-level meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65 (24): 2614-23.
8. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. *EuroIntervention* 2014; 10-online publish-ahead-of-print August 2014.
9. Post-Approval U. S. Experience With Left Atrial Appendage Closure for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jan 24;69(3):253-61
10. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, et al. Left atrial appendage: an underrecognized trigger site of atrial fibrillation. *Circulation*. 2010 Jul 13; 122 (2): 109-18.
11. Benussi S, Mazzone P, Maccabelli G, et al. Thoracoscopic appendage exclusion with an atriclip device as a solo treatment for focal atrial tachycardia. *Circulation* 2011; 123: 1575-8.
12. Afzal MR, Kanmanthareddy A, Earnest M, et al. Impact of left atrial appendage exclusion using an epicardial ligation system (LARIAT) on atrial fibrillation burden in patients with cardiac implantable electronic devices. *Heart Rhythm* 2015; 12: 52-9.
13. Kim D, Shim CY, Hong GR, et al. Clinical Implications and Determinants of Left Atrial Mechanical Dysfunction in Patients With Stroke. *Stroke* 2016; 47: 1444-51.
14. Yorgun H, Canpolat U, Kocyigit D, et al. Left atrial appendage isolation in addition to pulmonary vein isolation in persistent atrial fibrillation: one-year clinical outcome after cryoballoon-based ablation. *Europace*. 2017 Mar 9.
15. Rillig A, Tilz RR, Lin T, et al. Unexpectedly high incidence of stroke and left atrial appendage thrombus formation after electrical isolation of the left atrial appendage for the treatment of atrial tachyarrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9: e003461.