

КАЛЕМБЕРГ АНДРЕЙ АНАТОЛЬЕВИЧ

**Оптимизация лечения пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким
тромбоэмболическим и геморрагическим риском на основе сравнения
консервативного подхода и имплантации окклюдизирующего устройства
ушка левого предсердия**

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2015 год

Работа выполнена в лаборатории рентгенхирургических методов лечения нарушений ритма сердца ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

д.м.н., профессор

Ткачева Ольга Николаевна

д.м.н.

Давтян Карапет Воваевич

Официальные оппоненты:

Заведующий региональным сосудистым центром
ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова», г. Москва,
доктор медицинских наук, профессор

Гиляров Михаил Юрьевич

Старший научный сотрудник отдела
рентген-эндоваскулярных методов диагностики
и лечения Института клинической кардиологии
им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский
кардиологический научно-производственный комплекс»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
г. Москва,
доктор медицинских наук

Меркулов Евгений Владимирович

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита диссертации состоится «__» _____ 2015г. в _____ часов на заседании Диссертационного совета Д208.016.01 при ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России по адресу: 101990, г. Москва, Петроверигский переулок, дом 10, строение 3.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» Минздрава России (101990, г. Москва, Петроверигский переулок, дом 10, строение 3) и на сайте: www.gnicpm.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2016 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, с.н.с.

Киселева Наталия Васильевна

Список сокращений

ААТ – антиагрегантная терапия

АГ – артериальная гипертензия

АКТ – антикоагулянтная терапия

АТТ – антитромботическая терапия

ДААТ – двойная антиагрегантная терапия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИИ – ишемический инсульт

КМСКТ – мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием

МНО – международное нормализованное отношение

ОК – остаточный кровоток

СД – сахарный диабет

ТИА – транзиторная ишемическая блокада

ТЭО – тромбоэмболическое осложнение

УЛП – ушко левого предсердия

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧПЭХО – чреспищеводная эхокардиография

ЭКГ – электрокардиография

ЭДТА – этилдиаминтетраацетат

АСР – Amplatzer cardiac plug

CHA₂DS₂VASc – шкала риска тромбоэмболических событий

HAS-BLED – шкала риска геморрагических событий

PREVAIL – клиническое исследование: Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy

PROTECT AF – клиническое исследование: Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation

ROCKET AF – клиническое исследование: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation

RE-LY – клиническое исследование: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation

WD – WATCHMAN Device

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из самых частых нарушений ритма сердца, встречающееся в клинической практике врача (Wyndham C.R.). Каждый пятый инсульт является осложнением данного заболевания и чаще, чем при инсультах другой этиологии является фатальным или приводит к длительной недееспособности и инвалидизации.

Традиционная тактика ведения пациентов с ФП – назначение постоянного приема непрямых антикоагулянтов (антагонистов витамина К) для снижения риска ТЭО. Появление новых препаратов с прямым антикоагулянтным действием существенно расширило фармакологический спектр АТТ. Несмотря, на доказанную эффективность применения варфарина и его аналогов, большое количество пациентов отказываются от терапии или прекращают её вскоре после начала.

Появления различных данных о том, что до 90% тромбов (Blackshear JL, Odell JA.), образующихся в полости левого предсердия, локализуются в его ушке, привело к появлению нового пути решения проблемы - окклюзии/резекции УЛП, как наиболее частого источника тромбозов.

Окклюдер УЛП Watchman device (WD) на сегодняшний момент является единственным устройством, которое прошло крупное клиническое исследование: PROTECT AF. Однако контролируемых исследований имплантации окклюзирующих устройств у пациентов с ограничением к приему пожизненной АКТ не проводилось. Многочисленные регистры использования хирургического подхода в профилактике ИИ у пациентов с высоким риском кровотечений дают информацию о снижении реального риска кардиоэмболического события в сравнении с предикторным.

Основной причиной, затрудняющей хирургическое лечение, является выраженная анатомическая вариабельность УЛП в популяции. Сохранение кровотока в полости УЛП через 1,5 месяца после имплантации окклюзирующего устройства достигало 32-65% (Reddy VY, Holmes D, et.al). Анатомическая вариабельность УЛП (Di Biase et al) препятствует имплантации стандартизированных устройств, эффективность которых, значительно зависит от опыта хирурга и правильности выполненных измерений.

Все устройства для окклюзии УЛП являются тромбогенными, что обуславливает необходимость приема АТТ на период эндотелизации и изоляции устройства от системного кровотока. Риск послеоперационного тромбоза поверхности устройства в исследованиях и регистрах (Reddy VY, Holmes D, et.al) оставался высоким (4-13%).

Назначение и соблюдение адекватной послеоперационной АКТ и АТТ у пациентов с ограничением к пожизненному её приему затруднено. Назначение ДААТ возможно, однако риск тромбоза устройства на ее фоне возрастает. К настоящему моменту, единственным

исследованным антикоагулянтом в послеоперационном периоде окклюзии УЛП остается варфарин. Однако его применение, даже в короткие сроки, стало невозможным у значительной части пациентов, которым планировалась окклюзия УЛП. В части случаев, эта проблема решалась, путем назначения новых антикоагулянтов, что было расценено, как единственный возможный путь к безопасной окклюзии УЛП.

Выявление тромбоза устройства возможно только с помощью трудоемких инструментальных методов исследования (ЧП-ЭХО, КМСКТ, МРТ), что затрудняет возможность детального скрининга этих пациентов в послеоперационном периоде. Необходимость лабораторного метода выявления группы риска послеоперационного тромбоза, является более чем обоснованной. Наиболее чувствительным лабораторным показателем в выявлении тромбоза УЛП является Д-димер, повышенный уровень которого, также является достоверным предиктором скорого ТЭО у пациентов с фибрилляцией предсердий и эффективности проводимой АКТ.

Учитывая вышеуказанное, представляется актуальным сравнение эффективности и безопасности консервативной и хирургической тактики лечения пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким тромбоэмболическим и геморрагическим риском.

Необходимо сравнение точности исследования размеров УЛП, методами КМСКТ, ЧПЭХО и ангиографии.

Представляется актуальным исследование возможности назначения дабигатрана этаксилата в послеоперационном периоде окклюзии УЛП, как альтернативы стандартизированному лечению в случае, невозможности безопасного применения последнего.

Изучение динамики уровня Д-димера в послеоперационном периоде имплантации окклюдизирующего устройства УЛП необходимо для оценки эффективности проводимой АТТ и определения возможности использования Д-димера, как маркера послеоперационного тромбоза ЛП.

Цель исследования:

Оптимизация лечения пациентов с ФП и высоким риском тромбоэмболических и геморрагических осложнений.

Задачи исследования:

1. Оценить клинические исходы у пациентов с ФП и высоким риском тромбоэмболических и геморрагических осложнений получающих консервативное лечение и направленных на эндоваскулярную окклюзию УЛП.
2. Оценить эффективность профилактики послеоперационного тромбоза окклюдизирующего устройства комбинацией дабигатрана этаксилата 220 мг и аспирин 75 мг в сут., в сравнении с двойной антиагрегантной терапией клопидогрелем 75 мг и аспирином 75 мг в сут.

3. Провести сравнительное мониторирование уровня Д-димера в послеоперационном периоде эндоваскулярной окклюзии УЛП на фоне назначения комбинации дабигатрана этаксилата 220 мг и аспирина 75 мг в сравнении с комбинацией клопидогреля 75 мг и аспирина 75 мг в сут.
4. Сравнить точность измерения размеров УЛП методами КМСКТ с трехмерной реконструкцией, ЧПЭХО и ангиографии.

Научная новизна:

1. Проведено сравнительное наблюдательное исследование медикаментозной профилактики ТЭО и эндоваскулярной окклюзии УЛП у пациентов с ФП и высоким риском тромбоэмболических и геморрагических осложнений
2. Проведено сравнение эффективности комбинации дабигатрана этаксилата 220 мг и аспирина 75 мг в сут., в сравнении с двойной антиагрегантной терапией клопидогрелем 75 мг и аспирином 75 мг в сут. у пациентов с высоким тромбоэмболическим и геморрагическим риском в послеоперационном периоде эндоваскулярной окклюзии УЛП.
3. Проведено сравнительное исследование уровня Д-димера в послеоперационном периоде эндоваскулярной окклюзии УЛП на фоне назначения комбинации дабигатрана этаксилата 220 мг и аспирина 75 мг в сравнении с комбинацией клопидогреля 75 мг и аспирина 75 мг в сут.
4. Проведено сравнение точности измерения размеров УЛП методами КМСКТ с трехмерной реконструкцией, ЧПЭХО и ангиографии путем сопоставления полученных результатов со степенью компрессии окклюдизирующего устройства.

Практическая значимость работы. Результаты работы вносят существенный вклад в оптимизацию методов лечения пациентов с ФП и высоким ТЭО и геморрагическим риском.

Полученные данные помогают решить многие ограничения при планировании окклюзии УЛП, а именно непосредственно операционные риски и в целом потенциальные угрозы, связанные с имплантацией окклюдизирующего устройства.

Внедрение.

Результаты исследования внедрены в научную и практическую работу лаборатории рентгенхирургических методов лечения нарушений ритма сердца ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России.

Апробация диссертации состоялась 11 июня 2015 г. на заседании апробационной комиссии ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России.

Публикации. Материалы диссертации опубликованы в 3 статьях медицинских научных журналов, 2 из которых включены в Перечень ВАК. Также по теме диссертации опубликовано 4 тезиса в материалах российских научно-практических конференций и конгрессов, 3 из которых были представлены устными докладами и 1 постерным.

Основные положения, выносимые на защиту

Имплантация окклюдизирующего устройства УЛП может быть выполнена пациентам с ФП и высоким тромбоэмболическим и геморрагическим риском, как альтернатива пожизненной АКТ, в случае невозможности применения антикоагулянтных препаратов.

При ограничениях приема клопидогреля и варфарина в послеоперационном периоде имплантации окклюдизирующего устройства УЛП, возможно временное назначение комбинации дабигатрана 220 мг/сут. и аспирина 75 мг/сут. в качестве профилактики ТЭО, связанных с имплантированным устройством.

Динамическое мониторирование уровня Д-димера с определением исходного значения (накануне оперативного вмешательства) и дальнейшим его контролем на 45 сутки и далее, может являться альтернативой последующим ЧПЭХО исследованиям при отказе пациента от их выполнения или высокой вероятности осложнений процедуры (стенозы, эрозии, варикозное расширение вен пищевода).

Применение КМСКТ с последующей трехмерной реконструкцией является приоритетным методом предоперационной визуализации и измерения анатомии УЛП.

Объем и структура диссертации. Диссертация представлена на 102 страницах компьютерной верстки, состоит из введения, четырех глав, включающих: обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение полученных результатов; выводов, практических рекомендаций, клинических примеров, списка сокращений и списка литературы, состоящего из 1 отечественного и 106 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 32 таблицами, 11 рисунками, 9 графиками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования

В основе работы лежит оценка клинических исходов групп пациентов с ФП с высоким риском ТЭО и геморрагических событий на фоне приема АКТ или наличием других ограничений к ее назначению.

Выполнено наблюдательное нерандомизированное ретропроспективное исследование. Суммарно в исследование были включены 100 пациентов, распределившихся по группам интервенционного и консервативного лечения в равном количестве. Учитывая сложности поиска пациентов с указанными критериями включения и исключения в исследование, группа контроля составлялась ретроспективно с максимальной сопоставимостью по демографическим показателям, тромбоэмболическим и геморрагическим рискам к группе интервенционного лечения.

Группу проспективного наблюдения составили пациенты, которым рекомендована имплантация окклюзирующего устройства ушка левого предсердия, ввиду наличия соответствующих клинических показаний [Рекомендации ВНОА по лечению ФП, 2013г.]. Составление контрольной проспективной группы наблюдения было затруднено из-за малочисленности пациентов с ниже указанными критериями включения и этическими сложностями распределения консервативного и хирургического лечения между ними. По этой причине было принято решение подобрать наиболее сопоставимую контрольную группу из клинической базы ФГБУ ГНИЦ ПМ ретроспективно.

Критериями включения для группы проспективного наблюдения являлись наличие ФП в анамнезе, высокий риск ТЭО, высокий риск геморрагических осложнений, а также наличие противопоказаний к назначению пожизненной АКТ или других факторов препятствующих ее применению (социально-экономические и др.).

Критериями исключения были:

- наличие противопоказаний к проведению имплантации окклюзирующего устройства УЛП:
- наличие тромба в полости УЛП
- наличие открытого овального окна со сбросом крови справа налево
- невозможность приема аспирина по клиническим показаниям
- невозможность приема АКТ и ДААТ по клиническим показаниям
- риск планируемого операционного вмешательства превышает потенциальную пользу от хирургической тактики лечения.

Группа контроля составлена ретроспективно методом матчирования по полу, возрасту, риску ТЭО из пациентов ранее проходивших стационарное лечение в ФГБУ ГНИЦ ПМ. Выравнивание групп по риску геморрагических осложнений до уровня сопоставимости

выполнить не удалось, из-за приоритетности интервенционного подхода в лечении этой группы пациентов.

Критериями включения для группы ретроспективного наблюдения являлись наличие ФП в анамнезе, высокий риск ТЭО, высокий риск геморрагических осложнений.

Критериями исключения являлись:

- наличие тромба в полости УЛП
- наличие открытого овального окна со сбросом крови справа налево
- проведенная ранее или за период наблюдения окклюзия УЛП.

Методы оперативного лечения

26 пациентам было имплантировано устройство Amplatzer Cardiac Plug St. Jude Medical corp. Размерный ряд: 16-32 мм. 24 пациентам было имплантировано устройство Watchman Device Boston Scientific. Размерный ряд 17-33 мм. Две тактики хирургического лечения образовали соответствующие подгруппы пациентов в зависимости от типа имплантированного устройства.

Инструментальные методы исследования

КМСКТ выполнено 31 из 50 пациентов на предоперационном этапе, не более чем за 3 месяца до имплантации окклюдизирующего устройства. Методика выполнения являлась стандартизованной для предоперационного обследования пациентов, направленных на катетерную изоляцию легочных вен.

Образовавшейся подгруппе из 31 пациента сопоставляли точность измерения параметров УЛП методами КМСКТ, ЧПЭХО, ангиографии (рисунок 1).

Проведение КМСКТ у всех 50 пациентов было невозможно по социальным и техническим причинам.

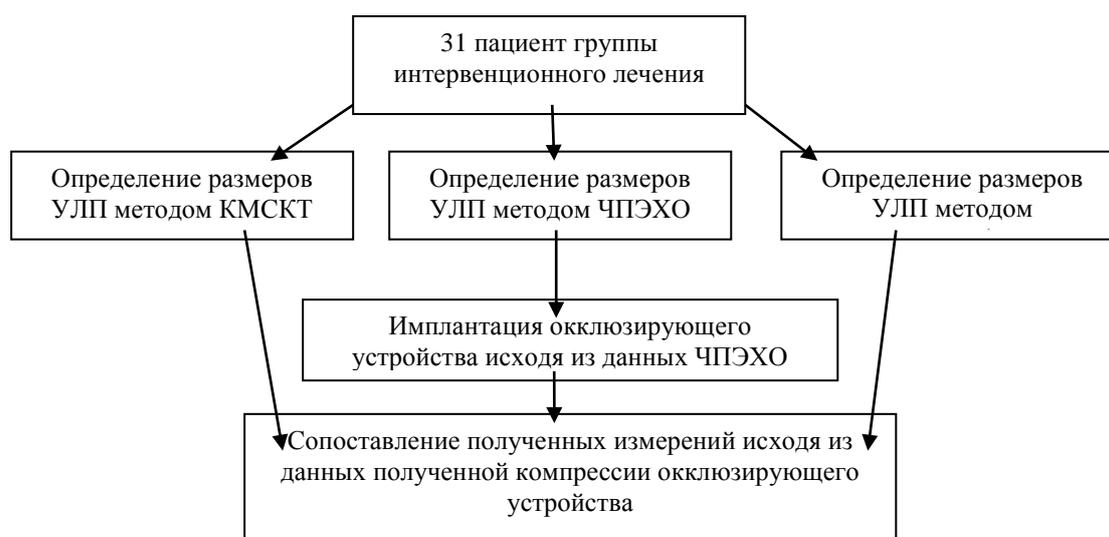


Рис. 1 Схема ретроспективного анализа точности выполненных измерений УЛП.

Характеристика лабораторных методов исследования

Определение уровня Д-димера крови

Исследование проводилось 30 пациентам на дооперационном этапе (в день проведения имплантации окклюдированного устройства), а также через 7, 21, 35 и 45 сут. после оперативного лечения (рисунок 2).

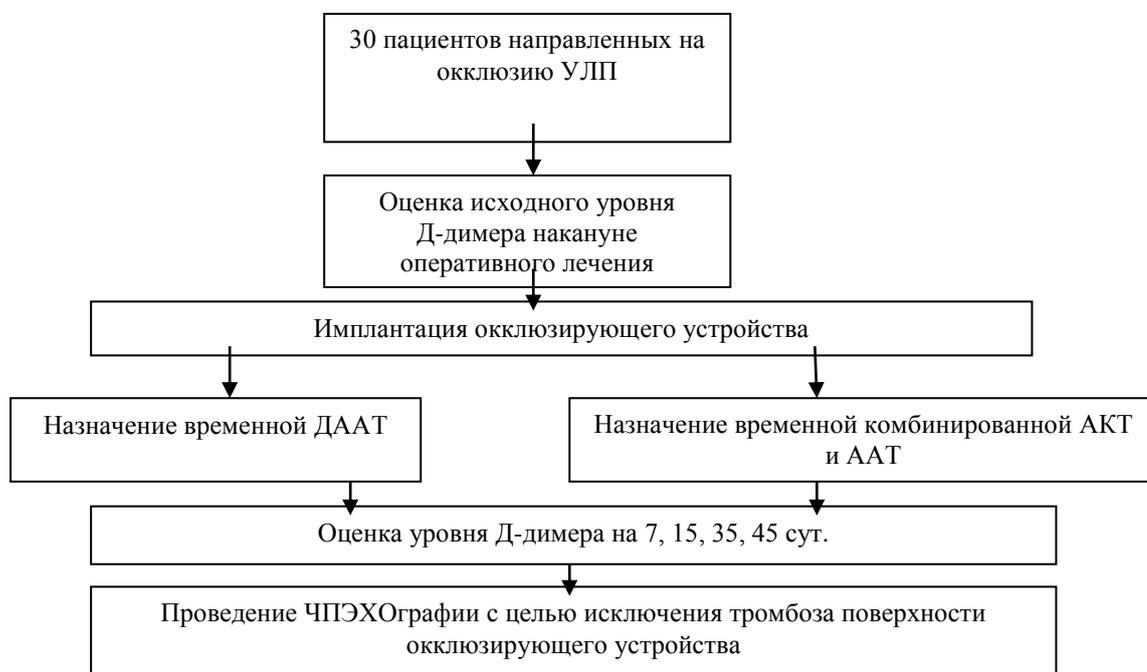


Рис. 2 Схема анализа уровня Д-димера в послеоперационном периоде имплантации окклюдированного устройства УЛП.

Общая характеристика групп исследования

Подробная клинико-демографическая характеристика каждой из групп исследования представлена в таблице 1. Группы достоверно не отличались по полу, возрасту, тромбоземболическому риску, однако имели достоверные различия по геморрагическому риску $3,78 \pm 0,91$ и $3,2 \pm 0,99$; ($p=,00294$). Это было обусловлено немногочисленным контингентом больных с высокими баллами по шкале HAS-BLED и использованием нефармакологической профилактики ТЭО, как приоритетной у этой группы, взамен консервативной терапии. Тем не менее, средний балл в $3,2 \pm 0,99$, также отражал высокий геморрагический риск консервативной группы.

Таблица 1.

Клинико-демографическая характеристика групп исследования

	Интервенционное лечение	Консервативное лечение
Количество пациентов	50	50
Возраст (лет)	$67,8 \pm 7,49$	$70,6 \pm 8,7$
Женский пол – n. (%)	33 (66)	29 (58)
Индекс массы тела	$28,2 \pm 2,4$	$2,78 \pm 2,1$
Форма ФП		
Пароксизмальная – n. (%)	21 (42)	18 (36)
Персистирующая – n. (%)	8 (16)	12 (24)
Постоянная – n. (%)	21 (42)	20 (40)

Средний балл CHA2DS2-VASc		4,9±1,49	4,58±1,55
Распределение по баллам – n. (%)			
	2	2 (4)	6 (12)
	3	8 (16)	7 (14)
	4	10 (20)	10 (20)
	5	11 (22)	12 (24)
	6	13 (26)	10 (20)
	7	4 (8)	4 (8)
	8	2 (4)	1 (2)
Средний балл HAS-BLED		3,78±0,91	3,2±0,99
Распределение по баллам – n. (%)			
	2	1 (2)	2 (4)
	3	23 (46)	17 (34)
	4	13 (26)	16 (32)
	5	12 (24)	7 (14)
	6	1 (2)	1 (2)
Сопутствующие заболевания – n. (%)			
	Перенесенный инсульт/ТИА	27 (54)	17 (34)
	Инфаркт миокарда в анамнезе	14 (28)	16 (32)
	ХСН	7 (14)	6 (12)
	СД	14 (28)	18 (36)
Клиренс креатинина (мл/мин) MDRD		56,2±27,3	61,8±21,4

Антитромботическая терапия в группах исследования

В группе консервативной терапии в 36 (72%) случаях была назначена АКТ, в 5 (10%) случаях тройная АТТ и в 9 (18%) случаях монотерапия аспирином. Структура назначений АТТ в группе консервативного лечения представлена в таблице 2.

Таблица 2.

Структура назначений антитромботической терапии в группе консервативного лечения.

Тип АТТ	Дозировка	n (%) пациентов	
АКТ - n. (%)			
	Варфарин	Индивид.	9 (18)
	Дабигатрана этаксилат	300мг/сут	0 (0)
	Дабигатрана этаксилат	220мг/сут	5 (10)
	Дабигатрана этаксилат	150мг/сут	6 (12)
	Ривароксабан	20мг/сут	2 (4)
	Ривароксабан	15мг/сут	13 (26)
	Апиксабан	10мг/сут	1 (2)
Клопидогрель+аспирин+Варфарин	75+75мг/сут	5 (10)	
Монотерапия аспирином - n. (%)			
	100 мг/сут	2 (4)	
	75 мг/сут	7 (14)	

В 5 (10%) случаях в ходе наблюдения пациенты самостоятельно заменяли прием антикоагулянтов на монотерапию аспирином, в 1 (2%) случае полностью отменяли АТТ, в 6 (12%) случаях изменяли дозировку на меньшую. В ходе опроса стало ясно, что 4 пациента нарушали рекомендованный график контроля МНО на фоне терапии варфарином, 2 пациента ни разу не выполняли коагулологические исследования (таблица 3).

Структура изменений предписанной АТТ в группе консервативного лечения.

Назначенная терапия	Изменения	Причина	n
Варфарин	Переход на Аспирин	Кровотечение	1 (2%)
Варфарин	Отмена АТТ	Кровотечение	1 (2%)
Ривароксабан 15 мг/сут	Переход на аспирин	Кровотечение	1 (2%)
Ривароксабан 20 мг/сут	Переход на аспирин	Кровотечение	1 (2%)
Дабигатран 220 мг/сут	Дабигатран 150мг/сут	Гематомы	2 (8%)
Ривароксабан 20 мг/сут	Ривароксабан 15мг/сут	Гематомы	2 (8%)
Ривароксабан 20 мг/сут	Ривароксабан 15мг/сут	Боязнь побочных эффектов	1 (2%)
Дабигатран 220мг/сут	Аспирин 75 мг/сут	Высокая стоимость	2 (4%)

В группе интервенционного лечения АТТ состояла из двух этапов. В послеоперационном периоде пациенты находились в течение 45-90 сут. на ДААТ, либо на терапии дабигатраном 220 мг/сут. в комбинации с аспирином 75 мг/сут. По истечении послеоперационного периода проводилось ЧПЭХО для исключения тромбоза ЛП и при отсутствии такового, назначалась монотерапия аспирином 75 мг/сут. пожизненно. 48 пациентов интервенционной группы прошли 45-дневный амбулаторный контроль, из которых 31 находился на временной ДААТ клопидогрелем 75 мг и аспирином 75 мг/сут. 17 пациентов в послеоперационном периоде принимали комбинацию дабигатрана этаксилата 220 мг с аспирином 75 мг/сут., ввиду невозможности назначения ДААТ по различным клиническим показаниям (таблица 4).

Таблица 4.

Причина отказа от двойной антиагрегантной терапии в послеоперационном периоде окклюзии УЛП.

Причины отказа от ДААТ	Количество пациентов (n%)
Проведение катетерной изоляции устьев легочных вен в течение 3 мес. до или после имплантации окклюдизирующего устройства	10 (58%)
Генетическая резистентность к клопидогрелю	2 (12%)
Развитие большого кровотечения на фоне ДААТ в анамнезе	3 (18)
Непереносимость/аллергия к клопидогрелю	2 (12%)
Всего	17

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности оперативного вмешательства в группе хирургического лечения.

В группе интервенционного лечения выполнено 50 операций имплантации окклюдизирующих устройств УЛП. На этапе подготовки к оперативному лечению было произведено исследование анатомической формы и размеров УЛП путем применения КМСКТ, ЧПЭХО и ангиографического исследования.

Томографическое обследование удалось провести 31 пациенту из 50, ввиду технических ограничений. Тип и размер окклюдизирующего устройства подбирался индивидуально интраоперационно, исходя из результатов полученных измерений УЛП. Всего были имплантированы 50 окклюдеров, из которых 26 (52%) АСР, 24 (48%) WD. Средний размер

окклюзирующего устройства составил $23,74 \pm 2,97$ мм. Среднее время оперативного вмешательства составило $59,4 \pm 12,7$ мин., средняя лучевая нагрузка $48,6 \pm 13,7$ мЗв, средний объем израсходованного рентгенконтрастного вещества $110,4 \pm 18,3$ мл. В ходе оперативного вмешательства в 2 (4%) случаях возникла необходимость замены размера окклюзирующего устройства из-за неправильно выполненных измерений УЛП. В одном случае (2%) при замене окклюзирующего устройства, возник эпизод воздушной эмболии, не приведший клинически значимым последствиям. Одно (2%) оперативное вмешательство осложнилось скрытым забрюшинным кровотечением, что привело к летальному исходу в раннем послеоперационном периоде (случай детально описан в клиническом примере диссертации). В ходе 50 выполненных имплантаций окклюзирующих устройств случаев гемоперикарда выявлено не было.

Клинические события в группах исследования

Средний срок наблюдения составил 1,5 года или суммарно 154,7 пациенто-лет.

Группа оперативного лечения

В 1 случае в раннем послеоперационном периоде пациентка скончалась от внутреннего кровотечения из правой общей подвздошной вены, 1 пациент скончался на 6-е сутки от внезапной сердечно-сосудистой смерти и 1 пациент скончался через 3 месяца после оперативного вмешательства от смерти не связанной с кардиологической патологией. Связь между оперативным вмешательством и смертью была выявлена, только в 1 случае.

Данные о нарушении мозгового кровообращения/несистемные ТЭ в ходе оперативного вмешательства, а также в ходе дальнейшего наблюдения отсутствовали.

Два (4%) геморрагических события в группе отразили высокий риск оперативного лечения, поскольку были непосредственно связаны с накануне проведенным сосудистым вмешательством. В одном случае, как указано ранее, возникло некурабельное забрюшинное кровотечение, в одном случае кровотечение из места пункции бедренной артерии, потребовавшее проведения ушивания дефекта на 2-е сутки операции.

В ходе исследования достоверная разница в частоте тромбоза предсердной поверхности устройства отсутствовала. Единственный случай образования тромбоза был своевременно выявлен и разрешен путем назначения дополнительной АТТ.

Группа консервативного лечения

С момента включения произошло 8 клинических событий, из которых 3 смерти: 1 - сердечно-сосудистая, 1 - от неустановленной причины, 1 - от фатального кровотечения, 4 - геморрагических события: 2 “больших” и 2 “малых”, 1 - ИИ. Структура геморрагических событий состояла из “больших” и “малых” кровотечений, критерием разграничения которых являлось падение уровня гемоглобина более или менее чем на 50 г/дл. Все кровотечения развивались спонтанно и не являлись следствиями травм или хирургических вмешательств. В связи с этим, все события геморрагического характера в группе консервативного лечения

расценены, как осложнения проводимой АКТ.

В группе консервативного лечения у пациентов с адекватно проводимой АКТ тромбоэмболических событий зарегистрировано не было. Однако, в одном случае после вынужденной отмены АТТ из-за рецидивирующего носового кровотечения, развилось ОНМК с тяжелой инвалидизацией больного.

За истекший период наблюдения в обеих группах произошло сопоставимое количество смертей (рис. 3): средечно-сосудистая смерть - по 1 в каждой из групп и смерть по другим причинам - по 2 в каждой из групп. В одном случае в каждой из групп причиной смерти стало фатальное кровотечение. При этом в группе интервенционного лечения смерть являлась непосредственным исходом фатального геморрагического интраоперационного осложнения, а в группе консервативного лечения, по всей вероятности, являлась осложнением приема антагониста витамина К. В одном случае, в каждой из групп, достоверно определить причину смерти не удалось.

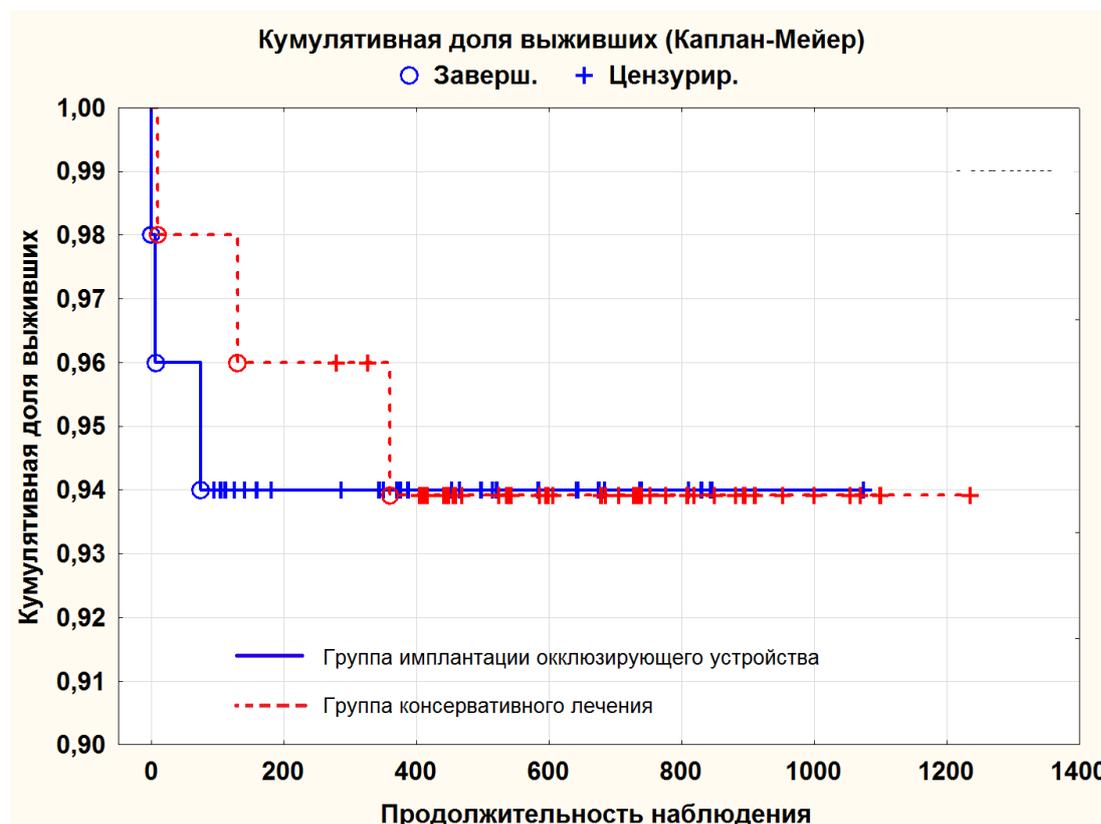


Рис. 3. Кривые выживаемости в группах наблюдения представлены методом Каплан-Мейера.

Учитывая незначительную численность групп исследования и частоту клинических событий, статистической достоверной разницы между группами наблюдения выявлено не было (Таблица 5).

Таблица 5.

Структура клинических событий в группах наблюдения.

Клинические события	Интервенционное лечение N = 50	Консервативное лечение N = 50	p
Смерть от любой причины	3 (6%)	3(6%)	1,0000

Сердечно-сосудистая смерть	1 (2%)	1(2%)	1,0000
Инсульт/ТИА	0 (0%)	1 (2%)	,31488
Кровотечения “большие”	1 (2%)	2(4%)	,55774
Кровотечения “малые”	1 (2%)	2(4%)	,55774
Всего “большие”+”малые”	2(4%)	4(8%)	,39970

Данные достоверны при p менее 0,05.

Оценка клинических событий в группах эндоваскулярной и консервативной профилактики тромбоэмболических осложнений.

Общая и сердечно-сосудистая смертность в группах исследования достоверно не отличалась, поскольку абсолютно сопоставимое количество и структура смертности не отразились в статистически достоверной разнице ($p=1,0000$). Наличие смертельного исхода, непосредственно связанного с оперативным вмешательством в группе эндоваскулярного лечения подтверждает признанный риск имплантации окклюзирующего устройства. Однако, кумулятивный геморрагический риск на фоне приема АКТ в группе консервативного лечения (1 фатальное кровотечение, как осложнение приема варфарина) подтверждает целесообразность немедикаментозной профилактики кардиоэмболических осложнений ФП у пациентов с высоким риском кровотечений. Следует заметить, что в группе консервативного лечения средний общий геморрагический риск был достоверно ниже - 3,2 балла vs 3,8; ($p=,02$) и только часть пациентов принимала АКТ (72%), существенная часть которой была представлена сниженными дозами новых антикоагулянтных препаратов. Тем не менее, наличие большего числа геморрагических событий в консервативной группе наблюдения - 2% vs 4% ($p=0,39970$) дает основание полагать о превосходстве имплантации окклюзирующего устройства УЛП, особенно в отдаленной перспективе. В свою очередь, геморрагические осложнения в группе интервенционного лечения были непосредственно связаны с хирургическим вмешательством и не отмечались в ходе дальнейшего наблюдения. В подтверждение вышеуказанному, можно считать значительно меньшее число геморрагических событий при немедикаментозной профилактике инсультов в отдаленной перспективе во всех крупных контролируемых исследованиях.

Количество инсультов и ТЭО в группах исследования достоверно не отличались (0% vs 2%; $p= 0,314$). Единственный ИИ наблюдался в группе консервативного лечения и был следствием отмены АКТ ривароксабаном на фоне некупируемого носового кровотечения. Следует отметить, что исследования возможности окклюзии УЛП, как альтернативы АКТ не выявляли достоверной разницы в частоте ТЭО, однако в группах контроля проводилась полноценная, контролируемая исследователями, АКТ варфарином. Это подтверждалось сопоставимостью частоты ТЭО контрольных групп с исследованиями новых антикоагулянтных препаратов: PROTECT AF 2,2% и PREVAIL 1,0% против ROCKET AF 2,2% и RE-LY 1,57%.

Клинические события в ходе наблюдения подгрупп интервенционного лечения в зависимости от типа антитромботического сопровождения.

Назначение стандартизированной послеоперационной АТТ у пациентов высоким геморрагическим риском или других ограничений к приему АКТ затруднено. В ходе настоящего исследования применение комбинации дабигатрана этаксилата в дозе 110 мг 2 раза в сут. в комбинации с аспирином 75 мг в сут., в отдельных случаях было расценено, как более безопасное из-за различных клинических ситуаций.

Суммарно у 17 пациентов была использована альтернативная антитромботическая профилактика.

Следует отметить, что произошедшее фатальное кровотечение у пациентки в интраоперационном периоде не вошло в представленные данные, поскольку планируемая схема сопровождения не была назначена по понятным причинам.

В ходе наблюдения достоверного различия по частоте неблагоприятных клинических событий в подгруппах выявлено не было (Таблица 6). Данные представлены в ходе 45 дневного периода наблюдения (длительность проводимой АТТ).

Таблица 6.

Клинические события в подгруппах интервенционного лечения в зависимости от типа послеоперационной антитромботической профилактики.

	Клопидогрель Аспирин	Дабигатран Аспирин	p
Смерть от любой причины	1(3,13%)	0(0,00%)	,46147
Сердечно-сосудистая смерть	1(3,13%)	0 (0,00%)	,46147
Инсульт/ТИА	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1,0000
Большие всего	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1,0000
Малые всего	0(0,00%)	1(5,88%)	,16568
Тромбоз устройства	1(3,13%)	0(0,00%)	,46147

Данные достоверны при p менее 0,05.

В одном случае был выявлен тромбоз предсердной поверхности устройства на фоне ДААТ, что могло завершиться кардиоэмболическим событием, однако тромбоз был своевременно распознан в ходе планового наблюдения и разрешен медикаментозно. Через 3, 6 и 12 мес. у данной пациентки на фоне монотерапии аспирином признаков тромбоза по данным ЧП-ЭХО выявлено не было.

Целесообразность применения дабигатрана в послеоперационном периоде.

Альтернативные возможности антитромботического ведения пациентов после имплантации окклюдировочного устройства без использования антагонистов витамина К и клопидогреля были описаны ранее. Учитывая высокую частоту встречаемости пациентов с непереносимостью, аллергическими реакциями и ранее перенесенными кровотечениями на

препаратах, используемых в послеоперационной профилактике тромбоза окклюзирующего устройства, проведение окклюзии УЛП в данном аспекте остается ограниченным. Единичные случаи применения новых антикоагулянтных препаратов, как профилактики тромбоза окклюзирующего устройства не могут свидетельствовать о безопасности этого подхода, однако, принимая во внимание сопутствующие противопоказания к пожизненной АКТ, назначение у них монотерапии аспирином с высокой вероятностью приведет к жизнеугрожающим и инвалидизирующим ТЭО. В ходе работы были предприняты попытки назначения дабигатрана этаксилата в комбинации с аспирином, как единственно возможный путь проведения окклюзии УЛП без последующих ТЭО. В каждом конкретном случае риск пользы/вреда от выбранной тактики лечения определялся консилиумом врачей и не являлся исходной задачей исследования. Тем не менее, опыт применения дабигатрана этаксилата у 17 пациентов оказался положительным и не привел к клинически значимым последствиям.

Наблюдаемые кровотечения в группе эндоваскулярной окклюзии ЛУП отражали непосредственно операционный риск, поскольку имелась причинно-следственная связь проведенным ранее хирургическим вмешательством. Длительность проводимой послеоперационной АТТ составляла в среднем 2 мес., что не отразилось в геморрагических событиях.

ИИ и ТЭО в целом за период наблюдения отмечено не было. Единственный случай тромбоза на фоне проводимой АТТ возник в группе ДААТ. Это было подтверждено сериями ЧПЭХО исследований в каждом конкретном случае, а также отсутствием признаков тромбоза по данным динамики Д-димера крови в подгруппе лечения дабигатраном. Следует отметить, что в группе назначения дабигатрана 10 (58%) пациентам была выполнена катетерная изоляция устьев легочных вен в период 3 мес. до имплантации окклюзирующего устройства (8 пациентам одномоментно). Этот вид комбинированного хирургического вмешательства широко распространен, и является одним из “золотых” стандартов лечения пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой ФП. Необходимость назначения АКТ, ввиду массивного повреждения эндокарда обуславливало невозможность применения ДААТ в послеоперационном периоде. Назначение, же варфарина у этой группы пациентов было ограничено клиническими показаниями.

Достоверно более низкое значением Д-димера в послеоперационном периоде при использовании терапии дабигатрана и аспирина в сравнении с ДААТ, и как следствие меньший риск тромбоза и ТЭО, дает основание полагать, что данная схема АТТ является безопасной, однако для более широкого внедрения в клиническую практику необходимо дальнейшее исследование.

Динамика уровня Д-димера в послеоперационном периоде в группах лечения ДААТ и терапии дабигатраном в комбинации с аспирином.

В ходе 45-дневного наблюдения пациентов было отмечено увеличение уровня Д-димера с

максимальным повышением на 7-е сутки после операции и дальнейшим его снижением до значений, близких к исходным. Эта динамика отмечалась одинаково в обеих группах и не зависела от величины исходного значения.

На рисунке 4 представлены данные динамики уровней Д-димера в группах ДААТ и лечения дабигатраном 220 мг/сут. в комбинации с аспирином 75 мг/сут.

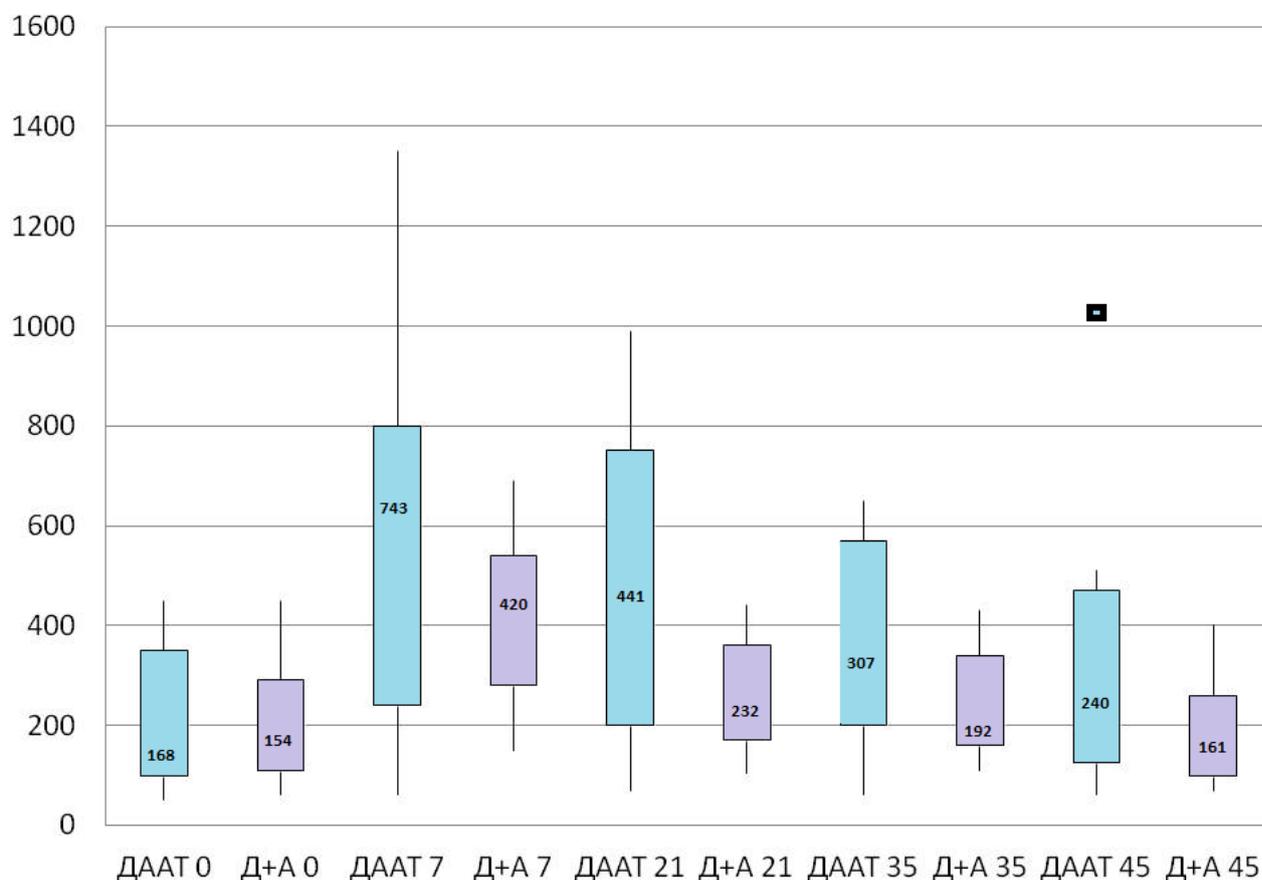


Рисунок 4. Уровень Д-димера нг/мл в динамике.

Медиана – прямоугольник 25%-75%. Отрезок – размах.

ДААТ – комбинация клопидогреля 75 мг/сут. и аспирина 75 мг/сут.

Д+А – комбинация дабигатрана 220 мг/сут. и аспирина 75 мг/сут.

Точка – тромбоз предсердной поверхности устройства.

0 – исходно; 7 – сут. терапии; 21- сут. терапии;

35 – сут. терапии; 45 – сут. терапии.

При подсчете ранговых корреляций Спирмена отмечена достоверная связь между исходным значением уровня Д-димера и дальнейшим его повышением на 7, 21, 35 и 45 сутки (таблица 7).

Таблица 7.

Корреляционные связи уровня Д-димера между точками наблюдения:
исходно, 7-сут., 21-сут., 35-сут., 45-сут.

Переменная	Ранговые корреляции Спирмена (Д-димер)					
	группа	Д-димер Исх-но	Д-димер 7 сут.	Д-димер 21 сут.	Д-димер 35 сут.	Д-димер 45 сут.
группа	1,000	0,092	0,335	0,385	0,319	0,350
D-dimer До	0,092	1,000	0,602	0,564	0,749	0,819
D-dimer 7	0,335	0,602	1,000	0,877	0,679	0,653
D-dimer 21	0,385	0,564	0,877	1,000	0,753	0,652

Переменная	Ранговые корреляции Спирмена (Д-димер)					
	группа	Д-димер Исх-но	Д-димер 7 сут.	Д-димер 21 сут.	Д-димер 35 сут.	Д-димер 45 сут.
D-dimer 35	0,319	0,749	0,679	0,753	1,000	0,849
D-dimer 45	0,350	0,819	0,653	0,652	0,849	1,000

Отмеченные красным корреляции значимы на уровне $p < ,0500$

При сопоставлении уровня Д-димера в двух группах АТТ (таблица 8), различия значений на 7, 35 и 45 сут. были близки к достоверным ($p=,0744$, $p=,0890$ и $p=,0619$ соответственно), а на 21 сутки были достоверно различимы ($p=,0400$). Учитывая малый размер выборки и сопоставимость исходных значений ($p=,6333$), можно считать, что при увеличении групп эти показатели, возможно, были бы достоверно различимы по всем послеоперационным точкам наблюдения.

Таблица 8.

U-критерий Манна-Уитни (Д-димер).

Переменная	Сум.ранг Д+А	Сум.ранг ДААТ	U	Z	Z-скорр.	p-уров.
Д-димер исх.	220,50	244,50	100,50	-0,477	-0,477	,6333
Д-димер 7 с	189,00	276,00	69,00	-1,783	-1,783	,0744
Д-димер 21 с	182,50	282,50	62,50	-2,053	-2,053	,0400
Д-димер 35 с	191,00	274,00	71,00	-1,700	-1,700	,0890
Д-димер 45 с	187,00	278,00	67,00	-1,866	-1,866	,0619

Отмеченные критерии значимы на уровне $p < ,05000$.

ДААТ – комбинация клопидогреля 75 мг/сутки и аспирин 75 мг/сутки

Д+А – комбинация дабигатрана 220 мг/сутки и аспирин 75 мг/сутки.

Сохранение высоких значений уровня Д-димера у пациентки с выявленным тромбозом предсердной поверхности устройства не имело достоверного отличия при сопоставлении с общей группой наблюдения, так и с подгруппой ДААТ ($p=,30911$). Корреляционной связи между исходной точкой и 7, 21, 35, 45 сут. наблюдения выявлено не было ($r=0,225$; $p>,5000$).

Клиническая значимость оценки динамики уровня Д-димера в периоперационном периоде.

Д-димер является достоверным предиктором тромбоза УЛП и ТЭО у пациентов с ФП. Повышение его уровня в первые дни после оперативного вмешательства обоснованно можно считать последствием механической травмы в месте доступа, а также манипуляций во внутрисосудистом пространстве. Это отображалось повышением его среднего уровня в обеих группах наблюдения в 2 и более раза на 7 сут. после хирургического лечения в сравнении с исходным значением. В дальнейшем его уровень прогрессивно снижался, однако было отмечено достоверное различие в уровне между группами ДААТ и комбинированной АКТ и АТТ на 21 сут. ($p=0,036$) и близкое к достоверному различие на 45 сут. ($p=0,06$). Следует отметить, что статистическая достоверность была достигнута в ходе сравнения малых групп (по 15 человек в каждой).

В одном случае в ходе наблюдения пациентов в послеоперационном периоде был выявлен

тромбоз предсердной поверхности устройства, что отображалось повышением уровня Д-димера более чем в 3 раза от исходного значения. Учитывая единичный случай клинического события, достоверной корреляционной связи с повышением уровня Д-димера выявлено не было ($r=0,289631$, $p>0,05$). Однако клиническое наблюдение произошло в группе ДААТ, где средний уровень Д-димера был значимо выше в сравнении с терапией дабигатраном в комбинации с аспирином, что косвенно подтверждает эффективность второй схемы в профилактике послеоперационного тромбоза ЛП.

Единый тип материала окклюдизирующих устройств (титаноникелевый сплав) дает основание полагать, что достоверной разницы между устройствами по частоте тромбообразования нет. Результаты нашего наблюдения не показали достоверного различия в частоте послеоперационного тромбоза полости ЛП ($p=0,29308$), в зависимости от типа окклюдизирующего устройства.

Наиболее значимым фактором в профилактике тромбоза является достижение адекватной антикоагуляции и/или антиагрегации в период эпителизации устройства. Проведенные ранее клинические наблюдения групп пациентов с имплантированным окклюдизирующим устройством не учитывали показатели гемостаза, как предикторы развития или маркеры произошедшего тромбоза ЛП. В данной работе впервые выявлена связь выбора послеоперационной АТТ с динамическим уровнем Д-димера, как маркера внутрипредсердного тромбообразования.

Средний уровень Д-димера на 7, 21 и 35 сутки после проведенного вмешательства имел достоверные различия с исходными значениями, что свидетельствует о сложности интерпретации этого показателя в ранних сроках хирургического лечения. Дальнейшее его снижение на 45 сутки до уровня достоверно не отличающегося с исходным значением, является основанием к возможности использования этого лабораторного теста для исключения неблагоприятных событий, связанных с послеоперационным тромбообразованием в ЛП.

Полученные результаты дают основание полагать, что дальнейшее изучение показателей гемостаза в послеоперационном периоде сможет оптимизировать алгоритм лабораторно-инструментального наблюдения пациентов с имплантированным окклюдизирующим устройством, оценить эффективность АТТ и повысить своевременность диагностики такого неблагоприятного осложнения оперативного лечения, как тромбоз предсердной поверхности окклюдизирующего устройства. С точки зрения клинического применения это является особенно важным у пациентов с органической патологией пищевода, поскольку проведение частых эндоскопических исследований у этой категории пациентов сопряжено с высоким риском травматизации и кровотечения. В настоящий момент различные экспертные сообщества рекомендуют выполнение до трех ЧПЭХО в послеоперационном периоде имплантации окклюдизирующего устройства, в связи с данными о поздних тромбозах

предсердной поверхности устройства. Этот подход существенно снижает комплаентность к хирургическому лечению, поскольку процедура сопряжена с выраженным дискомфортом для пациента. Ранее в исследованиях было показано, что риск отсроченной дислокации устройства и увеличение остаточного кровотока в УЛП маловероятны, таким образом, целью данных повторных исследований является только лишь исключение тромбоза и риска ТЭО. Полученные данные делают необходимым более длительное мониторирование уровня Д-димера, как альтернативы последующим контрольным ЧПЭХО.

Сравнение методов инструментального измерения размеров УЛП.

В ходе исследования 31 пациенту на дооперационном этапе выполнена КМСКТ, на интраоперационном этапе ЧПЭХО и ангиография ЛП. Основной целью таких исследований являлись исключение тромбоза полости ЛП и определение размеров и формы УЛП, с целью подбора оптимального размера и типа окклюдировочного устройства.

Протокол выполнения вмешательств в ходе настоящего исследования строго соответствовал рекомендациям фирм-производителей окклюдировочных устройств, а также экспертному консенсусу EHRA\EPIC по катетерной окклюзии УЛП. Выбор размера устройства основывался на результатах измерений КМСКТ, ЧПЭХО и ангиографии. Решение в пользу учета данных того или иного метода исследования и выбор окклюдировочного устройства и места его имплантации принимались интраоперационно хирургом. Данные работы подтвердили высокую частоту ОК в полости УЛП (38%), что говорит о частых ошибочных измерениях и как следствие, неправильных выборах размера устройства. У двух (4%) пациентов после имплантации устройства WD был выявлен ОК диаметром 3 мм, что вероятно могло привести к полной неэффективности проводимой процедуры, однако последующие ЧПЭХО исследования через 6 и 12 месяцев не выявили тромбоза ЛП и увеличения ОК.

С целью решения поставленной задачи в работе было решено провести ретроспективное сравнение результатов измерения всех используемых методов визуализации и измерения УЛП. Такое сравнение требовало определения эталонного метода измерения диаметра загрузочной доли УЛП. В этом качестве было решено использовать данные измерения размера окклюдировочного устройства после имплантации, т.е. эти данные невозможно получить на этапе подготовки к имплантации устройства.

Полученные данные были ретроспективно сопоставлены с результатами исходных измерений. Учитывая возможность преобразования результатов двухмерного анализа КМСКТ в трехмерный, всем пациентам было выполнено измерение загрузочной доли УЛП после выполнения переформатирования изображения. Основанием к этому стала необходимость понимания морфологии УЛП и возможная погрешность измерений в стандартизированных двухмерных проекциях.

Из полученных данных “эталонного” измерения в каждом случае было решено вычесть

данные полученные при измерении тремя инструментальными методами с целью получения Δ . Медиана Δ КМСКТ с трехмерным преобразованием полученного изображения - "Эталон" составила 0,0000, что соответствовало высокой сопоставимости полученных результатов. Различия Δ с "эталонным" измерением между КМСКТ, ЧПЭХО и ангиографией статистически достоверно различались ($p=,8140$, $p=,1590$, $p=,8140$) соответственно. При оценке степени корреляционной связи между исходными измерениями и послеоперационным показали очень высокую достоверную корреляционную связь во всех трех методах обследования ($r=,9253$; $r=,9401$; $r=,9846$). Это подтверждает целесообразность проведения всех выше перечисленных обследований, как методов подготовки к оперативному вмешательству.

Однако следует отметить, что наиболее достоверная корреляционная связь между выполненными предоперационными обследованиями с послеоперационным измерением была достигнута с использованием КМСКТ ($r=,9846$). Вероятной причиной расхождения достоверности полученных измерений является высокая вариабельность строения УЛП и отсутствие "строгих" анатомических форм, что приводит к погрешности измерений в двухмерной проекции. Как представлено в диаграммах рассеивания, наиболее достоверная и высокая корреляционная связь отмечена между данными КМСКТ и "эталонным измерением". Полученные результаты дают основание предположить приоритетность КМСКТ с трехмерной реконструкцией, как основного метода для определения размеров УЛП и последующего выбора окклюдизирующего устройства.

ВЫВОДЫ

1. В ходе сравнительного наблюдения групп пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким тромбоэмболическим и геморрагическим риском, применение эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия, как альтернативы медикаментозной профилактики кардиоэмбологических осложнений, не выявило статистически достоверных различий в общей смертности (ОШ 1,0; $p=1,0000$), частоте тромбоэмболических (2% против 0%; $p=,3142$) и геморрагических (4% против 2%; $p=,3997$) событий.

2. Использование в послеоперационном периоде эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия комбинации дабигатрана этаксилата 220 мг с аспирином 75 мг в сутки в сравнении с комбинацией клопидогреля 75 мг и аспирина 75 мг в сутки статистически достоверно не отличалось на частоте тромбоза предсердной поверхности окклюдизирующего устройства (0% против 4,17%; $p=,29308$).

3. Применение комбинации дабигатрана этаксилата 220 мг и аспирина 75 мг в сутки в послеоперационном периоде эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия приводило

к статистически достоверно более быстрому снижению уровня Д-димера на 21-е сутки оперативного вмешательства ($p=,0400$) в сравнении с использованием комбинации клопидогреля 75 мг и аспирина 75 мг в сутки. На 45 сутки послеоперационного периода эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия уровень Д-димера в обеих группах наблюдения достоверно не отличался от исходных значений.

4. Уровень корреляционной связи между полученным измерением ушка левого предсердия методом компьютерной томографии сердца с контрастированием с трехмерной реконструкцией и послеоперационным измерением окклюдизирующего устройства являлся наиболее сильным ($r=0,9846$) в сравнении с результатами ЧПЭХО ($r=0,9401$) и ангиографии ($r=0,9253$).

Практическая значимость работы

1. Пациентам с ФП и высоким тромбоэмболическим и геморрагическим риском возможно целесообразно рекомендовать имплантацию окклюдизирующего устройства УЛП, как альтернативу консервативной терапии, при ограничениях приема антикоагулянтных препаратов.

2. В случае ограничений применения в послеоперационном периоде эндоваскулярной окклюзии УЛП профилактической антитромботической терапии комбинацией Варфарина (МНО 2,0-3,0) и аспирина 75 мг в сутки или комбинации клопидогреля 75 мг и аспирина 75 мг в сутки, целесообразно использование терапии дабигатраном 220 мг/сутки в комбинации с аспирином 75 мг/сутки.

3. Рекомендовано динамическое мониторирование уровня Д-димера с определением исходного значения (накануне оперативного вмешательства) и дальнейшим его контролем на 45 сутки и далее, с целью ранней диагностики тромбоза предсердной поверхности устройства или альтернативы последующим ЧПЭХО исследованиям при отказе пациента от их выполнения или высокой вероятности осложнений процедуры (стенозы, эрозии, варикозное расширение вен пищевода).

4. В качестве приоритетного метода предоперационной визуализации и измерения анатомии УЛП целесообразно применять КМСКТ с последующей трехмерной реконструкцией. Полученные данные измерений вероятной загрузочной зоны УЛП целесообразно считать основными в качестве определения типа и размера окклюдизирующего устройства.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Давтян К.В., Ткачева О.Н., Калемберг А.А., Корецкий С.Н. / Первый опыт имплантации окклюзирующих устройств в ушко левого предсердия с целью профилактики инсультов в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины. // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии.** – 2014; - №3- С. 307-311.
2. Давтян К.В., Тикас А., Калемберг А.А. / Эпизод воздушной эмболии ушка левого предсердия во время имплантации окклюзирующего устройства Amplatzer cardiac plug. // **Вестник аритмологии.** – 2014; - № 78 – С. 63-65.
3. Давтян К.В., Калемберг А.А., Корецкий С.Н., Бойцов С.А. / ГНИЦ профилактической медицины: первый опыт имплантации окклюзирующих устройств в ушко левого предсердия с целью профилактики инсультов. // **Кардиология сегодня.** – 2013 - № 1(4) – С. 3.
4. Калемберг А.А., Давтян К.В., Корецкий С.Н. / Эпизод воздушной эмболии при проведении имплантации окклюзирующего устройства ушка левого предсердия. V Всероссийский съезд аритмологов. Москва, 13-15 июня 2013 года. – Материалы съезда. // **Анналы Аритмологии** – 2013; - № 2 (приложение) – №22 - С.17.
5. Калемберг А.А., Бойцов С.А., Давтян К.В., Корецкий С.Н. / Первый опыт имплантации окклюзирующих устройств ушка левого предсердия. //V Всероссийский съезд аритмологов. Москва, 13-15 июня 2013 года. – Материалы съезда. **Анналы Аритмологии** – 2013; - № 2 (приложение) – №23 - С.18.
6. Калемберг А.А., Давтян К.В., Ткачева О.Н. / Антитромботическое сопровождение сопровождение пациентов после имплантации окклюдера ушка левого предсердия. Что делать если Варфарин противопоказан? // XI Международный конгресс «Кардиостим». Санкт-Петербург, 27 февраля - 1 марта 2014 года. – Сборник тезисов конгресса 2014, С. 263
7. Калемберг А.А., Давтян К.В. Ткачева О.Н. / Опыт применения дабигатрана этаксилата и клопидогреля в комбинациях с аспирином в послеоперационном периоде имплантации окклюзирующего устройства ушка левого предсердия. // VI Всероссийский съезд аритмологов. Новосибирск, 11-13 июня 2015 года. – Материалы съезда 2015, С. 31.