

ти в обеих группах был рак. Из 193 больных, которым был имплантирован ФНПВ, частота развития гематомы в области сосудистого доступа, тромбоза ФНПВ и неудачной попытки удаления ФНПВ вследствие механических причин достигала 2,6%, 1,6% и 5,7% соответственно. У одного больного в период имплантации ФНПВ отмечалась остановка кровообращения.

Выводы

Имплантация удаляемого ФНПВ в сочетании с применением антикоагулянтов по сравнению с изолиро-

ванным использованием антикоагулянтов у больных, госпитализированных по поводу тяжелой острой ЭЛА, не приводит к снижению риска развития рецидива ЭЛА с клиническими проявлениями в течение 3 мес после вмешательства. Эти данные не подтверждают обоснованность применения ФНПВ такого типа у больных, которые могут получать терапию антикоагулянтами.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИМПЛАНТАЦИИ УСТРОЙСТВА ДЛЯ ОККЛЮЗИИ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ ПО СРАВНЕНИЮ С ПРИЕМОМ ВАРФАРИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТА-АНАЛИЗА ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ДАННЫХ ОБ УЧАСТНИКАХ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Источник: *Holmes D.R. Jr, Doshi S.K., 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. – Vol. 65. – P. 2614–2623.*

Предпосылки к проведению исследования

Эффективность окклюзии ушка левого предсердия (ОУЛП) с целью профилактики инсульта в качестве альтернативы приему антикоагулянтов у отдельных больных с фибрилляцией предсердий неклапанной природы (ФПНП), у которых имеется высокий риск развития тромбоемболий, интенсивно изучалась. В ходе выполнения многоцентрового рандомизированного клинического исследования (РКИ) *PROTECT AF (Prospective Randomized Evaluation of the Watchman LAA Closure Device In Patients With Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy)*, включавшего больных с ФПНП, сравнивали эффективность имплантации устройства *Watchman* с применением варфарина по влиянию на основной комбинированный показатель частоты развития инсульта, эмболии в сосуды большого круга кровообращения (ЭСБКК) и смертности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Не менее высокая эффективность ОУЛП по сравнению с приемом варфарина была подтверждена как в ранние, так и в отдаленные сроки наблюдения (при общем объеме наблюдения 2621 человеко-лет). ОУЛП по сравнению с приемом варфарина приводила к статистически значимому снижению относительного риска (СОР) развития неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной показатель, на 40%, а также СОР развития геморрагического инсульта (ГИ) на 85%, смерти от осложнений ССЗ на 60% (ежегодное *CAP* 1,4%) и СОР смерти от любой причины на 34% (ежегодное *CAP* 1,6%). Несмотря на положительные результаты голосования экспертов Центра по безопасности применения устройств и радиологических вмешательств (*Center for Devices and Radiological Health — CDRH*) в 2009 г., эксперты Администрации США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов опубликовали письмо об отказе одобрения устройства для окклюзии ушка левого предсердия (ОУЛП) на основании данных о частоте развития осложнений в ходе выполнения

вмешательства, а также риске развития неблагоприятных исходов у включенных в исследование больных и сопутствующем применении клопидогрела после имплантации устройства, которое могло повлиять на результаты исследования. В связи с этим производители устройства совместно с экспертами Администрации США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов разработали РКИ *PREVAIL (Prospective Randomized Evaluation of the Watchman LAA Closure Device In Patients With Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy)* с целью подтверждения эффективности и безопасности имплантации ОУЛП. В ходе выполнения такого исследования сравнивали эффекты имплантации ОУЛП *Watchman* и приема варфарина при обязательном условии выполнения вмешательства другими врачами, а также небольшого изменения критериев включения в исследование и прекращения приема клопидогрела за 7 сут до имплантации устройства. С информативными данными, полученными в ранее выполненном исследовании *PROTECT AF*, были согласованы байесовские статистические методы. В заранее определенный момент результаты исследования *PREVAIL* свидетельствовали о повышении безопасности вмешательства по сравнению с безопасностью, установленной в исследовании *PROTECT AF*, а также была подтверждена не менее высокая эффективность имплантации ОУЛП по сравнению с приемом варфарина по одному из двух основных показателей эффективности. После анализа таких данных 23 декабря 2013 г. эксперты в ходе голосования подтвердили безопасность и эффективность имплантации ОУЛП, а также благоприятное соотношение пользы и риска применения такой тактики. Однако и после такого заседания дополнительные данные об эффектах имплантации ОУЛП, которые были представлены в Администрации США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов в качестве документов, используемых в процессе стандартной процедуры одобрения любого

вмешательства, вновь стали основанием для сомнений в безопасности такой тактики, а также для третьего заседания экспертов с целью оценки всех имеющихся данных.

Для этого был выполнен настоящий мета-анализ индивидуальных данных о больных, в котором: 1) объединяли и анализировали с использованием «стандартных» частотных статистических методов данные о всех рандомизированных участниках исследований *PROTECT AF* и *PREVAIL*; 2) анализировали данные об участниках, включенных в два нерандомизированных регистра применения УОУЛП (регистр *CAP* — *Continued Access to PROTECT AF*, а также регистр *CAP2* — *Continued Access to PREVAIL*); 3) были использованы наиболее полные данные о 2200 больных (общий объем наблюдения 6000 человеко-лет) для оценки эффективности имплантации УОУЛП *Watchman* в целях профилактики инсульта.

Цель мета-анализа

На основании анализа обобщенных данных, полученных в ходе выполнения двух РКИ по оценке эффективности влияния имплантации УОУЛП по сравнению с приемом варфарина для снижения риска развития инсульта, ЭСБКК и смерти от осложнений ССЗ у больных с ФПНП.

Материал и методы мета-анализа

В ходе выполнения всех исследований применялись одинаковые устройства *Watchman* с саморасширяющейся каркасной структурой из нитинола (сплав никеля и титана), которое имплантируется в устье ушка левого предсердия (УЛП), имеет диаметр от 20 до 33 мм и фиксирующие зубцы, которые предотвращают эмболизацию. Протоколы имплантации УОУЛП были сходными. Как указывалось ранее, после имплантации УОУЛП больные принимали варфарин с целью достижения международного нормализованного отношения от 2 до 3 и аспирин по 81 мг/сут в течение 45 дней; после этого больным выполняли чреспищеводную эхокардиографию. Если по данным чреспищеводной эхокардиографии отмечалось достижение полной ОУЛП или при ширине остаточного кровотока в области УОУЛП менее 5 мм, больные прекращали прием варфарина и в течение 6 мес после имплантации УОУЛП должны были принимать клопидогрел по 75 мг/сут и аспирин по 81–325 мг/сут; после этого больные прекращали прием клопидогрела и неопределенно долго должны были продолжать прием аспирина по 325 мг/сут. В группах сравнения (группах применения варфарина) международное нормализованное отношение определяли каждые 2 нед с целью поддержания его в диапазоне от 2 до 3. Все больные посещали исследовательский центр через 45 сут, затем через 6, 9 и 12 мес, а после этого 2 раза в год.

Все 4 базы данных содержали данные об основном комбинированном показателе эффективности, который включал частоту развития инсульта (геморрагического или ишемического), ЭСБКК и смертность от осложнений ССЗ. Случаи любой смерти от неустановленной причины включали в анализ как случаи смерти от осложнений ССЗ. Показатели безопасности несколько различались между двумя РКИ и включали как частоту развития кровотечений, так и частоту всех случаев инсульта (ишемических и геморрагических). Для включения в исследование по оценке эффективности имплантации УОУЛП больные должны были быть способны принимать варфарин в течение 45 сут

после вмешательства. В связи с тем, что показатели эффективности в обоих РКИ оказались сходными, их данные можно было обобщить в мета-анализе.

Результаты

В целом в период с 2005 по 2014 г. в четыре исследования были включены 2406 больных. Устройство *Watchman* было имплантировано 1877 больным (в том числе 1145 больным, включенных в регистры), а 382 больных (включенных в группы сравнения в 2 РКИ) принимали варфарин. Средняя продолжительность наблюдения больных зависела от времени их включения в исследование, а общий объем наблюдения достигал 5931 человеко-лет. Продолжительность наблюдения была наименьшей в ходе выполнения исследования *CAP2* в связи с более поздним началом включения в него (средняя продолжительность наблюдения в таком исследовании составляла 0,58 года, в то время как в РКИ *PROTECT AF* и исследовании *CAP* она достигала 4 и 3,7 года). У больных, включенных в более поздние исследования, риск развития ТЭО был выше. Так, средний возраст больных в исследовании *PROTECT AF* и исследовании *CAP2* достигал 72±8,9 и 75,3±8 лет. Отмечались также и различия оценок по шкале *CHADS₂*, которые варьировали от 2,2±1,2 до 2,7±1,1 балла ($p<0,0001$) и оценок по шкале *CHA₂DS₂-VASc*, которые варьировали от 3,5±1,6 до 4,5±1,3 ($p<0,0001$). На основании результатов оценок по таким шкалам прогнозируемый ежегодный риск развития инсульта в отсутствие применения антикоагулянтов должен был достигать от 5,7 до 7,6%.

Распределение оценок как по шкале *CHADS₂*, так и шкале *CHA₂DS₂-VASc*, подтверждало высокий риск развития инсульта у большинства больных и у всех из них были показания для приема варфарина. В то же время у 90% больных был средний или высокий риск развития кровотечения по данным оценки с помощью шкалы *HAS-BLED*; причем у 61,5% больных такой риск был средним. В исследовании *PROTECT AF* было включено больше всего больных с низким риском развития кровотечения по шкале *HAS-BLED*, но даже в этом исследовании их доля составляла 6,4% от общего числа больных. Среди больных, которым имплантировали УОУЛП, 93,2 и 98,7% в течение года смогли прекратить прием варфарина.

В исследовании *PROTECT AF* и исследовании *PREVAIL* основным показателем включал частоту развития инсульта, ЭСБКК и смертность от осложнений ССЗ. По данным мета-анализа индивидуальных данных о больных, включенных в РКИ, отношение риска для такого комбинированного показателя эффективности достигало 0,79 (при 95% ДИ от 0,53 до 1,2; $p=0,22$), что свидетельствовало о не меньшей эффективности имплантации УОУЛП по сравнению с приемом варфарина. Частота развития неблагоприятных исходов при имплантации УОУЛП достигала 2,72 случая на 100 человеко-лет (при 95 ДИ от 2,29 до 3,24 случая на 100 человеко-лет), а при применении варфарина — 3,5 случая на 100 человеко-лет (при 2,60 до 4,72 случая на 100 человеко-лет). Однако для отдельных компонентов такого показателя не было отмечено статистически значимых различий между группами. Несмотря на почти одинаковую частоту развития инсульта или ЭСБКК (при имплантации УОУЛП такая частота достигала 1,75 при 95% ДИ от 1,41 до 2,17, а при приеме варфарина — 1,87 при 95% ДИ от 1,41 до 2,17; отношение риска 1,02 при 95% ДИ от 0,62 до 1,7; $p=0,94$), различия

выявлялись при отдельном анализе частоты развития ишемического (ИИ) и геморрагического (ГИ) инсультов. Несмотря на то, что в группе имплантации УОУЛП по сравнению с группой варфарина было больше ИИ (частота таких инсультов достигала 1,6 и 0,9 случаев на 100 человеко-лет; отношение риска 1,95; $p=0,05$), но после исключения из анализа инсультов, связанных с вмешательством, исчезала статистическая значимость различий между группами по частоте развития ИИ (отношение риска 1,40 при 95% ДИ от 1,10 до 1,78). Отношение риска для сравнения частоты развития ИИ или ЭСБКК более чем через 7 сут после рандомизации в группе имплантации УОУЛП по сравнению с группой варфарина составляло 1,56 (при 95% ДИ от 0,78 до 3,09; $p=0,21$). Напротив, частота развития ГИ была статистически значимо меньше в группе имплантации УОУЛП по сравнению с группой варфарина: в группе имплантации УОУЛП такая частота достигала 0,15 случаев на 100 человеко-лет (при 95% ДИ от 0,07 до 0,4 случая на 100 человеко-лет), а в группе варфарина — 0,96 случая на 100 человеко-лет (при 95% ДИ от 0,55 до 1,7; отношение риска 0,22 при 95% ДИ от 0,08 до 0,61; $p=0,004$). Кроме того, в группе имплантации УОУЛП по сравнению с группой варфарина отмечалось статистически значимое снижение смертности от осложнений ССЗ (отношение риска 0,48 при 95% ДИ от 0,28 до 0,81; $p=0,006$).

Результаты анализа основного показателя в подгруппах больных свидетельствовали об отсутствии статистически значимого взаимодействия эффекта с такими клиническими характеристиками, как возраст моложе 75 лет или 75 лет и старше, а также пол и определенная оценка по шкале *CHADS₂* или *CHA₂DS₂-VASc*. Значения p для взаимодействия с оценкой по шкале *HAS-BLED* достигало 0,098. Наконец, наличие в анамнезе преходящего нарушения мозгового кровообращения или инсульта до включения в исследование также не влияло на исходы.

Кроме анализа основного комбинированного показателя, а также его отдельных компонентов, выполняли 2 дополнительных анализа: анализ общей смертности и частоты развития тяжелых кровотечений. В соответствии со снижением смертности от осложнений ССЗ в группе имплантации УОУЛП по сравнению с группой варфарина отмечалось и снижение общей смертности, которое не достигало уровня статистической значимости (отношение риска 0,73 при 95% ДИ от 0,52 до 1; $p=0,07$). Не отмечалось статистически значимых различий между группами по частоте развития тяжелых кровотечений, включая кровотечения, развившиеся в период имплантации УОУЛП (отношение риска 1

при 95% ДИ от 0,69 до 1,40; $p=0,95$). Однако в группе имплантации УОУЛП по сравнению с группой варфарина отмечалось статистически значимое снижение частоты развития тяжелых кровотечений, не связанных с вмешательством, т.е. тяжелых кровотечений, которые развились более, чем через 7 сут после имплантации УОУЛП (отношение риска 0,51 при 95% ДИ от 0,33 до 0,77; $p=0,02$).

В дополнение к данным о 732 и 382 больных, которые соответственно были рандомизированы в группы имплантации УОУЛП и группы варфарина, в 2 регистра были включены еще 1145 больных, которым были имплантированы УОУЛП *Watchman*. Несмотря на то, что средняя оценка по шкалам риска развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) в регистрах была выше, чем в двух РКИ, частота развития неблагоприятных исходов, включенных в комбинированный показатель эффективности, была сходной. Результаты анализа, выполненного с помощью метода Каплана–Мейера, свидетельствовали о сходной частоте развития неблагоприятных исходов в группах имплантации УОУЛП и у больных, включенных в регистры, несмотря на то, что у последних был более высокий исходный риск развития тромбоэмболий. В целом результаты мета-анализа 4 клинических исследований совпадали с результатами сбалансированного сравнения только данных об участниках РКИ: 1) в целом комбинированный показатель эффективности был сходным в разных группах; 2) увеличение частоты развития ИИ в группе имплантации УОУЛП компенсировалось статистически высокосignificantным снижением частоты развития ГИ; 3) при использовании УОУЛП по сравнению с приемом варфарина отмечалось также статистически значимое снижение смертности от осложнений ССЗ; 4) кроме того, в группе УОУЛП по сравнению с группой варфарина отмечалась тенденция к снижению общей смертности, которая не достигала уровня статистической значимости; 5) частота развития тяжелых кровотечений была сходной в обеих группах, но частота развития кровотечений, не связанных с выполнением вмешательства, была статистически значимо выше при применении варфарина.

Выводы

У больных с ФПНП и повышенным риском развития инсульта или кровотечения, у которых имеются показания к постоянному приему антикоагулянтов, имплантация УОУЛП по сравнению с приемом варфарина приводит к снижению риска развития ГИ, риска смерти от осложнений ССЗ и смерти от неустановленной причины, а также кровотечений, не связанных с вмешательством.