



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-47-55>
УДК 616.12-089.844-085

Сравнение эффективности и безопасности длительной и сокращенной двойной антиагрегантной терапии после эндоваскулярного закрытия открытого овального окна: клиническое исследование

А.С. Терещенко, Е.В. Меркулов

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова Министерства здравоохранения Российской Федерации (НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова Минздрава России), 121552, Российская Федерация, Москва, ул. акад. Е.И. Чазова, 15а

Аннотация

Введение. С целью профилактики тромботических осложнений после эндоваскулярного закрытия открытого овального окна (ООО) назначается двойная антиагрегантная терапия (ДААТ) с переходом на монотерапию ацетилсалициловой кислотой (АСК). Данные препараты повышают риск кровотечений, в то время как ранняя отмена терапии способна привести к повторным ишемическим инсультам (ИИ) и транзиторным ишемическим атакам (ТИА). Эффективная и безопасная длительность ДААТ точно не установлена из-за малой доказательной базы.

Цель исследования: сравнить эффективность и безопасность длительной и сокращенной по времени антиагрегантной терапии (ААТ) у пациентов, прошедших эндоваскулярное закрытие ООО.

Материал и методы. В исследование включены 239 пациентов, прошедших эндоваскулярное закрытие ООО. Клинико-анамнестическая характеристика выборки: 140 (58,58%) женщин, медиана возраста – 43,00 [35,00; 52,00] года, 173 (72,38%) пациента перенесли ИИ, 66 (27,62%) – ТИА. Пациенты принимали ААТ по двум схемам: длительная ДААТ (клопидогрел + АСК) в течение 6 мес. с переходом на монотерапию АСК до 5 лет; сокращенная по длительности схема (ДААТ и монотерапия АСК до 6 мес.) Пациенты находились под наблюдением 38,23 [22,20; 48,67] мес. и были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 145 (60,70%) пациентов с длительной ДААТ, во вторую – 94 (39,30%) пациента, которые принимали ДААТ по сокращенной схеме.

Результаты. Различия между группами пациентов с длительной и сокращенной ДААТ по клинико-анамнестическим и интраоперационным характеристикам, частоте развития осложнений, состоянию в раннем послеоперационном периоде и отдаленной перспективе отсутствуют. Для всех параметров сравнения значение $p > 0,05$. Продолжительность наблюдения для группы с длительной ДААТ составила 38,65 [23,14; 48,43] мес., 110 (75,86%) пациентов принимали клопидогрел в течение 6 мес., АСК – до 60 мес. За время наблюдения зафиксировано 6 (4,35%) случаев кровотечений, в том числе 1 (0,72%) крупное, 1 (0,72%) случай ИИ и 1 (0,72%) ТИА. Продолжительность наблюдения для группы с сокращенной длительностью ДААТ составила 35,70 [21,43; 51,67] мес. ($p = 0,4088$). Всего 74 (78,72%) пациента принимали клопидогрел в течение 6 мес. ($p = 0,8970$), а 68 (72,34%) прекратили терапию АСК через 6 мес. после эндоваскулярного закрытия ООО. За время наблюдения зафиксировано 1 (1,18%) малое кровотечение и 1 (1,18%) ИИ ($p > 0,05$).

Выводы. Длительная и сокращенная до 6 мес. ААТ имеет сравнимую эффективность в профилактике тромботических осложнений после эндоваскулярного закрытия ООО. При приеме ААТ наблюдается тенденция к увеличению риска развития кровотечений, вероятность которых повышается с длительностью лечения. Решение о продолжительности ААТ должно приниматься индивидуально на основании риска тромбообразования и кровотечений.

Ключевые слова:

двойная антиагрегантная терапия; эндоваскулярное закрытие открытого овального окна; открытое овальное окно; клопидогрел; ацетилсалициловая кислота; профилактика тромбообразования; криптогенный инсульт; транзиторная ишемическая атака.

Финансирование:

исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.

Соответствие принципам этики:

проведение клинического исследования одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, протокол № 295 от 27.11.2023 г.

Терещенко Андрей Сергеевич, e-mail: Andrew034@yandex.ru.

Для цитирования:

Терещенко А.С., Меркулов Е.В. Сравнение эффективности и безопасности длительной и сокращенной двойной антиагрегантной терапии после эндоваскулярного закрытия открытого овального окна: клиническое исследование. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(4):47–55. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-47-55>.

Comparison of the efficacy and safety of prolonged and reduced antiplatelet therapy after endovascular closure of patent foramen ovale: a clinical trial

Andrey S. Tereshchenko, Evgeny V. Merkulov

National Medical Research Centre of Cardiology named after academician E.I. Chazov (NMIC of Cardiology named after E.I. Chazov), 15a, Akademika Chazova str., Moscow, 121552, Russian Federation

Abstract

Introduction. In order to prevent thrombotic complications after endovascular closure of patent foramen ovale (PFO), dual antiplatelet therapy (DAPT) is prescribed with a switch to acetylsalicylic acid monotherapy. These drugs increase the risk of bleeding, while early withdrawal of therapy can lead to recurrent ischemic stroke (IS) and transient ischemic attack (TIA). The effective and safe duration of DAPT has not been accurately established due to the small evidence base.

Aim. To compare the efficacy and safety of long-term and shortened antiplatelet therapy (AAT) in patients undergoing endovascular closure of PFO.

Material and Methods. 239 patients who underwent endovascular closure of PFO were included in the study. Clinical and anamnestic characteristics of the sample: 140 (58.58%) women, mean age 43.00 [35.00; 52.00] years, 173 (72.38%) patients had an IS and 66 (27.62%) TIA. Patients were taking APT according to two regimens. Prolonged in duration included DAPT (clopidogrel + acetylsalicylic acid) for 6 months with a switch to acetylsalicylic acid monotherapy for up to 5 years. Shortened duration included DAPT and acetylsalicylic acid monotherapy for up to 6 months. Patients were followed up for 38.23 [22.20; 48.67] months and were divided into 2 groups. The first group included 145 (60.70%) patients with prolonged duration of DAPT and the second group included 94 (39.30%) patients who were receiving DAPT according to the shortened duration regimen.

Results. There were no differences between the groups of patients with prolonged and shortened duration of DAPT in terms of clinical and anamnestic and intraoperative characteristics, complication rate, early postoperative period and long-term follow-up. The $p_{value} > 0.05$ for all comparison parameters. The duration of follow-up for the group with prolonged DAPT duration was 38.65 [23.14; 48.43] months, 110 (75.86%) patients received clopidogrel for 6 months, acetylsalicylic acid for 60 months. During follow-up, there were 6 (4.35%) bleeding events, including 1 (0.72%) major bleeding event, 1 (0.72%) IS, and 1 (0.72%) TIA. The duration of follow-up for the group with shortened DAPT duration was 35.70 [21.43; 51.67] months ($p = 0.4088$). A total of 74 (78.72%) patients were received clopidogrel for 6 months ($p = 0.8970$), and 68 (72.34%) discontinued acetylsalicylic acid therapy 6 months after endovascular closure of the PFO. There was 1 (1.18%) minor bleeding and 1 (1.18%) IS during follow-up ($p > 0.05$).

Conclusion. Prolonged duration and shortened to 6 months APT have comparable efficacy in preventing thrombotic complications after endovascular closure of the PFO. Administration of APT may risk of bleeding, the likelihood of which increases with the duration of treatment. The decision on the duration of APT should be made individually based on the risk of thrombosis and bleeding.

Keywords:

endovascular closure of patent foramen ovale; dual antiplatelet therapy; clopidogrel; acetylsalicylic acid; cryptogenic stroke; transient ischemic attack.

Funding:

the study was performed without financial support from grants, public and other organizations and facilities.

Compliance with the principles of ethics:

the clinical trial was approved by an independent ethics committee of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Cardiology named after E.I. Chazov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, protocol No. 295 of November 27, 2023.

For citation:

Tereshchenko A.S., Merkulov E.V. Comparison of the efficacy and safety of prolonged and reduced antiplatelet therapy after endovascular closure of patent foramen ovale: a clinical trial. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(4):47–55. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-47-55>.

Введение

Эндоваскулярное закрытие открытого овального окна (ООО) является малотравматичной операцией, при которой местом доступа служит бедренная вена. Окклюдер устанавливается в тоннель овального окна в межпредсердной перегородке (МПП), в редких случаях требуется ее пункция. Возникновение микротравм и асептического воспаления происходит в результате механического воздействия устройства на эндотелий. Кроме того, поверхность окклюдера в силу биофизических свойств вызывает активацию системы свертывания крови с вовлечением клеточного и гуморального звена. С целью снижения вероятности образования микротромбов на устройстве его диски покрывают инертными материалами, такими как оксид титана [1].

Частота возникновения тромбоза окклюдера на текущий момент точно не установлена. Результаты клинических исследований показывают распространенность данного осложнения после эндоваскулярного закрытия ООО в диапазоне от 0,4 до 3%. Предполагается, что такая вариативность зависит от времени наблюдения за состоянием пациентов после манипуляции, типа установленного окклюдера, методов диагностики и возможного отсутствия симптомов тромбоэмболии [2–5].

Вероятность образования тромбов на устройстве считается максимальной в 1-й мес. после установки окклюдера и минимальной после 1 года. Это связано с процессами эндокардиализации, которая в среднем занимает от 5–6 мес. до 1 года, а окончательное прорастание дисков устройства эндокардом может продолжаться до 5 лет. При этом важную роль играют свертывающая и противосвертывающая системы крови. Чрезмерная активность первой системы способна привести к образованию тромбов с их последующим отрывом и окклюзией просвета артерий головного мозга, а второй – к развитию кровотечений [2–4, 6].

Профилактика тромбозов после эндоваскулярного закрытия ООО заключается в назначении двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) с дальнейшим переходом на монотерапию. В настоящее время среди экспертов-кардиологов отсутствует единое мнение по эффективности и безопасности продолжительности профилактики, что вызвано малой доказательной базой¹ [1, 7].

Одной из наиболее распространенных схем является длительная – она предполагает ежедневный прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) и клопидогрела в течение 6 мес., с переходом на монотерапию АСК до 5 лет. Данные рекомендации были сформулированы в Европейском консенсусном документе по ведению пациентов с ООО от 2018 г.² [2]. В некоторых случаях назначается пожизненная антиагрегантная терапия (ААТ), что должно быть обосновано высоким риском тромбоза, возможной связью повторного ишемического инсульта (ИИ) с сопутствующими заболеваниями и низким риском кровотечений [3]. В 2020 г. было опубликовано мнение экспертов

в области эндоваскулярного закрытия ООО J. Tobis, A. Krishnaswamy и D. Thaler, которые обсуждали состояние проблемы малой доказательной базы по достаточной и безопасной длительности ДААТ [8]. Они указывали, что такое состояние проблемы приводит к необходимости для врачей ориентироваться на собственный клинический опыт.

В 2022 г. Американским обществом по кардиоваскулярной ангиографии и вмешательствам (SCAI) были сформулированы новые рекомендации по лечению ООО, где длительность ДААТ составляла 5 мес. Также в данном документе указывается на недостаточное количество клинических исследований, что делает уровень убедительности рекомендаций низким. В результате в ведении пациентов, прошедших эндоваскулярное закрытие ООО, часть специалистов придерживались рекомендаций от 2018 г. с назначением длительной ДААТ. Другие специалисты в своей работе применяли рекомендации от 2022 г. и назначали сокращенную терапию.³

Ранняя отмена ДААТ и монотерапии АСК потенциально способна привести к тромбообразованию на устройстве. Вследствие этого возможно развитие повторных ИИ и транзиторных ишемических атак (ТИА) после эндоваскулярного закрытия ООО [9]. Однако последние исследования показывают, что частота АСК-ассоциированных кровотечений может превышать частоту ишемических событий [2, 10]. Авторы высказывают мнение относительно безопасности и эффективности сокращенной схемы ААТ. Так, предлагаются различные варианты длительности приема ДААТ от 1 до 12 мес. без дальнейшей монотерапии АСК или с ее продолжительностью до 8 мес.¹ [4, 11–14]. Таким образом, отсутствие доказательной базы относительно длительности профилактики тромбозов после эндоваскулярного закрытия ООО обуславливает проведение дальнейших клинических исследований на данную тему.

Цель исследования: сравнение эффективности и безопасности сокращенной и длительной ААТ у пациентов, прошедших эндоваскулярное закрытие ООО.

Материал и методы

Представленные данные являются фрагментом клинического исследования, проведенного на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России в период с 2019 по 2023 гг. Критерии включения: возраст от 18 до 70 лет, подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании, наличие показаний для эндоваскулярного закрытия ООО и успешное его проведение. Всего в исследование были включены 276 пациентов. Критерии исключения: возраст менее 18 и более 70 лет, отказ от участия в исследовании и/или проведения эндоваскулярного закрытия ООО, аллергическая реакция и/или непереносимость одного из компонентов ДААТ – АСК или клопидогрела. В общей выборке тромбофилия была выявлена у 30 и противопоказания для

¹ См.: Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых: Федеральные клинические рекомендации. Всероссийское общество неврологов, Национальная ассоциация по борьбе с инсультом, Ассоциация нейрохирургов России, МОО Объединение нейроанестезиологов и нейрореаниматологов, Союз реабилитологов России. 2022:215.

² См. Европейский меморандум о лечении пациентов с открытым овальным окном: Pristipino C., Sievert H., D'Ascenzo F., Mas J.-L., Meier B., Scacciatella P. et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *EuroIntervention*. 2019;14(13):1389–1402.

³ См. рекомендации SCAI по лечению открытого овального окна: Kavinsky C.J., Szerlip M., Goldsweig A.M., Amin Z., Boudoulas K.D., Carroll J.D. et al. SCAI guidelines for the management of patent foramen ovale. *J. Soc. Cardiovasc. Angiogr. Interv.* 2022;1(4):100039.

приема ДААТ – у 7 пациентов. С учетом этого в приведенной части исследования были обработаны данные 239 пациентов.

Выборка включала 140 (58,58%) женщин и 99 (41,42%) мужчин. Средний возраст пациентов составил 43,00 [35,00; 52,00] года. Индекс массы тела определялся на уровне 24,91 [22,10; 29,24] кг/м². Дислипидемия была выявлена у 54 (22,59%) пациентов, артериальная гипертензия – у 25 (10,46%), атеросклероз сонных артерий – у 16 (6,69%) и сахарный диабет 2-го типа – у 8 (3,35%) пациентов.

Все пациенты прошли стандартное предоперационное обследование, включавшее в том числе клинический анализ крови, трансторакальную эхокардиографию и чреспищеводную эхокардиографию (ЧПЭхоКГ). Также был выполнен расчет баллов по шкалам RoPE и AF-RoPE, позволяющим установить взаимосвязь участия ОО в развитии ишемических событий. По шкале RoPE медиана составила 7,00 [6,00; 8,00] баллов по выборке, а по шкале AF RoPE 11,00 [9,00; 13,00] баллов, что соответствует высокому риску ОО.

Эндоваскулярное закрытие ОО выполнялось в качестве вторичной профилактики ИИ и ТИА, которые были диагностированы у 173 (72,38%) и 66 (27,62%) пациентов соответственно. Для закрытия ОО были использованы три типа устройств: Figulla Flex II PFO (Occlutech Holding AG, Швейцария), Figulla Flex II UNI (Occlutech Holding AG, Швейцария) и Amplatzer Talisman PFO Occluder (Abbott Medical, США).

После проведения эндоваскулярного закрытия ОО пациентам была назначена ДААТ по двум схемам. Первая, длительная ДААТ, включала прием клопидогрела и АСК в течение 6 мес. с дальнейшим переходом на монотерапию АСК до 5 лет. В данном случае при назначении терапии специалисты руководствовались рекомендациями Европейского общества кардиологов от 2018 г. После выхода обновленных рекомендаций лечение врачи кроме указанной выше схемы применяли также сокращенную по длительности ДААТ. Она включала ДААТ (клопидогрел + АСК) с последующим переходом на монотерапию АСК до 6 мес.

Контрольные обследования пациентов после эндоваскулярного закрытия ОО выполнялись через 1, 6 и 12 мес. после оперативного вмешательства. В дальнейшем осуществлялся телефонный контакт с целью выявить вероятные осложнения, наличие кровотечений, тромбозов, развитие повторных ИИ и ТИА, а также установить длительность приема ДААТ.

За период наблюдения часть пациентов самостоятельно прекратили прием лекарственных препаратов. Причины заключались в некомплаентности больных и не были связаны с аллергической реакцией или непереносимостью АСК и клопидогрела. Общая длительность наблюдения за состоянием пациентов составила 38,23 [22,20; 48,67] мес. – минимально 5 и максимально 70 мес. После прекращения приема АСК исследуемые оставались под наблюдением специалиста до 29,72 [15,46; 40,68] мес.

На момент окончания исследования все включенные пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу включены данные 145 (60,70%) пациентов с длительной ДААТ, которые, согласно назначенной схеме, принимали клопидогрел и АСК в течение 6 мес. и АСК до 5 лет. Во второй группе представлены данные 94 (39,30%) пациентов, которым была назначена ДААТ с сокращенной длительностью, а также тех, которые самостоятельно прекратили прием препаратов, не придерживаясь сроков ДААТ в соответствии с первой схемой.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакетов программ SPSS STATISTICA v.26 (IBM, США) и JMP Pro 17 (SAS, США). Проверку распределения количественных показателей на нормальность выполняли по критерию Колмогорова – Смирнова с коррекцией Лиллиефорса. Показатели, имеющие распределение, отличное от нормального, представлены медианой (*Me*) и межквартильным промежутком [*Q*₁; *Q*₃], *Me* [*Q*₁; *Q*₃]. Категориальные показатели описаны абсолютными (*n*) и относительными (в %) частотами встречаемости. Сравнение количественных показателей в двух независимых группах пациентов производили с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Статистическую значимость межгрупповых различий категориальных показателей оценивали с использованием χ^2 -критерия Пирсона. Для анализа риска развития кровотечения в течение периода наблюдения и оценки среднего времени до наступления кровотечения использовали кривые Каплана – Мейера. Сравнение кривых в группах осуществляли с помощью лог-рангового критерия Манталя – Кокса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял $p = 0,05$.

Результаты

Сравнение групп пациентов по исходным клинико-анамнестическим характеристикам показало их сопоставимость. Статистически значимые различия по исследуемым признакам выявлены не были, значение $p > 0,05$ регистрировалось для всех показателей (табл. 1).

Таблица 1. Исходная клинико-анамнестическая характеристика пациентов

Table 1. The baseline clinical and anamnestic characteristics of patients

Показатели	Длительная ДААТ, <i>n</i> = 145	Сокращенная ДААТ, <i>n</i> = 94	<i>p</i>
Возраст, лет, <i>Me</i> [<i>Q</i> ₁ ; <i>Q</i> ₃]	43,00 [35,00; 50,00]	44,50 [35,00; 57,00]	0,1820
Женщины, <i>n</i> (%)	85 (58,62)	55 (58,51)	0,9865
ИМТ, кг/м ² , <i>Me</i> [<i>Q</i> ₁ ; <i>Q</i> ₃]	24,80 [22,10; 29,24]	25,75 [22,16; 29,62]	0,7585
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%)	18 (12,41)	7 (7,45)	0,2203
Дислипидемия, <i>n</i> (%)	34 (23,45)	20 (21,28)	0,6949
Атеросклероз сонных артерий, <i>n</i> (%)	11 (7,59)	5 (5,32)	0,4933
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	4 (2,76)	4 (4,26)	0,5297
Шкала RoPE, баллы, <i>Me</i> [Q25%; Q75%]	7,00 [6,00; 8,00]	7,00 [5,00; 8,00]	0,1421
Шкала AF RoPE, баллы, <i>Me</i> [Q25%; Q75%]	11,00 [9,00; 13,00]	11,00 [9,00; 13,00]	0,6086

Всем пациентам перед эндоваскулярным закрытием ООО была выполнена ЧПЭхоКГ с целью выявления индивидуальных анатомических особенностей сердца. Потенциально на вероятность формирования тромба на устройстве могли повлиять постоянный сброс крови через ООО справа налево, большой размер шунта, аневризма МПП и наличие дополнительных внутрисердечных структур. В данном случае механизм тромбообразования заключался в создании турбулентного тока крови, воздействующего на окклюдер и поврежденный эндокард в области овального окна. По результатам исследования статистически значимых различий между группами не выявлено, при сравнении показателей во всех случаях $p > 0,05$ (табл. 2).

Таблица 2. Морфофункциональные характеристики структур межпредсердной перегородки

Table 2. Morphofunctional characteristics of the structures of the interatrial septum

Показатели	Длительная ДААТ, $n = 145$	Сокращенная ДААТ, $n = 94$	p
Периодическое шунтирование, n (%)	55 (37,93)	32 (34,04)	0,5417
Постоянное шунтирование, n (%)	90 (62,07)	62 (65,96)	0,5417
Аневризма МПП, n (%)	98 (67,59)	64 (68,09)	0,9357
Длина тоннеля более 12 мм, n (%)	84 (57,93)	61 (64,89)	0,2818
Большой размер шунта по данным пузырьковой пробы (более 20 сигналов), n (%)	103 (71,03)	71 (75,53)	0,4453
Дополнительные структуры не выявлены, n (%)	136 (93,79)	88 (93,62)	0,6972
Сеть Хиари, n (%)	4 (2,76)	4 (4,26)	
Евстахиев клапан, n (%)	5 (3,45)	2 (2,13)	

На основании полученных данных для каждого пациента был определен необходимый размер окклюдера. Были использованы такие устройства как Figulla Flex II PFO, Figulla Flex II UNI и Amplatzer Talisman PFO Occluder. Так как по всем изучаемым параметрам группы оказались сопоставимы, то и частота выбора каждого типа окклюдера также не имела статистически значимых различий, $p = 0,06$ (рис. 1).

По длительности операции, времени воздействия ионизирующего облучения группы были сопоставимы ($p > 0,05$ для всех параметров), таблица 3.

Таблица 3. Интраоперационные характеристики пациентов

Table 3. Intraoperative characteristics of patients

Параметры	Длительная ДААТ, $n = 145$	Сокращенная ДААТ, $n = 94$	p
Длительность операции, мин (Ме [Q25%; Q75%])	60,00 [45,00; 75,00]	60,00 [40,00; 70,00]	0,8275
Доза облучения, мЗВ (Ме [Q25%; Q75%])	9,40 [6,00; 15,12]	8,41 [4,30; 13,30]	0,0561

Эндоваскулярное закрытие ООО было успешно выполнено у всех пациентов в обеих группах. В группе с длительной ДААТ отмечались следующие интраоперационные осложнения: контакт с митральным клапаном, гемоперикард и дискомфорт за грудиной – каждое у 1 (0,69%) пациента. Также наблюдались наджелудочковая тахикардия в 7 (4,83%) случаях, пристеночный тромбоз вены и пульсирующая гематома – каждое в 2 (1,38%) случаях. В группе с сокращенной длительностью ДААТ были выявлены фибрилляция предсердий во время установки окклюдера, гемоперикард, эпизод неврологической симптоматики в виде выпадения полей зрения, дискомфорт за грудиной, психоэмоциональное возбуждение и артериовенозное соустье – каждое в 1 (1,06%) случае.

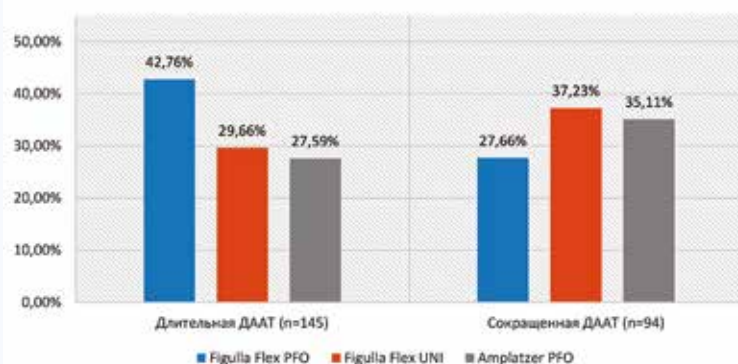


Рис. 1. Распределение установленных окклюдеров
Figure 1. Distribution of installed occluders

Кроме того, у 5 (5,32%) пациентов была зафиксирована наджелудочковая тахикардия.

В послеоперационном периоде в группе с длительной ДААТ у 10 (6,90%) пациентов была установлена имбиция мягких тканей в месте доступа, у 2 (1,38%) развилось нарушение сердечного ритма по типу наджелудочковых аритмий, у 14 (9,66%) повышение температуры тела выше 37,1 °C, у 5 (3,45%) пациентов присутствовал сброс

крови справа налево через овальное окно по данным контрольного ультразвукового исследования с пузырьковой пробой. За госпитальный период у пациентов из группы с сокращенной ДААТ наблюдались имбиция мягких тканей в 3 (3,19%) случаях, нарушение сердечного ритма – в 4 (4,26%), повышение температуры тела выше 37,1 °C – в 6 (6,38%), значимый сброс через шунт по результатам пузырьковой пробы – в 3 (3,19%) случаях. При сравнении

всех типов осложнений между группами статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$ во всех случаях).

Медиана количества койко-дней в группе с длительной ДААТ составила 6,00 [5,00; 7,00] дней, а в группе с сокращенной длительностью ДААТ – 7,00 [4,00; 8,00] дней, $p = 0,36$. Таким образом, группы пациентов были сопоставимы по всем характеристикам.

После выписки контрольные визиты были установлены через 1, 6 и 12 мес. В некоторых случаях пациенты могли пропустить очередной осмотр, тогда их состояние фиксировалось в ходе телефонного разговора. Также по прошествии 12 мес. с момента выписки с ними поддерживался телефонный контакт с целью выявить возможные осложнения в отдаленном периоде и установить длительность приема ДААТ. Медиана периода наблюдения

для группы с длительной ДААТ составила 38,65 [23,14; 48,43] мес., а для группы с сокращенной длительностью ДААТ – 35,70 [21,43; 51,67] мес., $p = 0,4088$.

Большинство пациентов принимали клопидогрел в течение 6 мес. (рис. 2): 110 (75,86%) – в группе с длительной ДААТ и 74 (78,72%) – в группе с сокращенной длительностью ДААТ. Статистически значимые различия не выявлены, $p = 0,9$.

Пациенты из группы с длительной ДААТ принимали АСК до 60 мес., медиана – 38,65 [23,14; 48,43] мес. В группе с сокращенной длительностью терапии большинство исследуемых прекратили прием препарата в течение 6 мес. после эндоваскулярного закрытия ООС (рис. 3) – в 68 (72,34%) случаях. Таким образом, большая часть пациентов из данной группы завершили ДААТ в течение полугода.

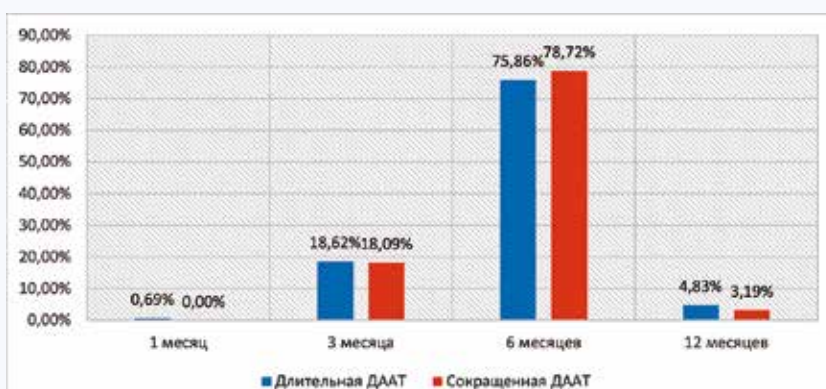


Рис. 2. Длительность приема клопидогрела
Fig. 2. Duration of clopidogrel administration

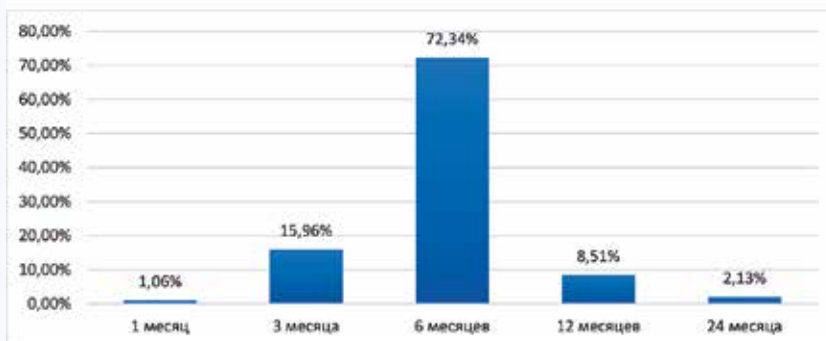


Рис. 3. Длительность приема ацетилсалициловой кислоты в группе сокращенной двойной антиагрегантной терапии
Fig. 3. Duration of acetylsalicylic acid administration in the shortened DAPT group

После прекращения приема АСК и клопидогрела пациенты оставались под наблюдением специалиста на протяжении 1,77 [0,07; 10,23] и 30,23 [16,33; 42,00] мес. по группам соответственно, $p = 0,001$. Большая продолжительность контроля состояния исследуемых после завершения ДААТ из группы с сокращенной длительностью терапии обусловлена необходимостью дальнейшей оценки отдаленных результатов эндоваскулярного закрытия ООС.

За время наблюдения в группе с длительной ДААТ всего зафиксировано 8 (5,80%) случаев кровотечения и церебральных сосудистых катастроф. Так, были диагностированы любые по величине кровотечения у 6 (4,35%) пациентов, в том числе крупные кровотечения – у 1 (0,72%). Эпизоды ишемии головного мозга наблюдались у 2 (1,45%) пациентов (ИИ – у 1 (0,72%) и ТИА – у 1 (0,72%) пациента).

В группе сокращенной ДААТ у 1 (1,18%) пациента развилось малое кровотечение, у 1 (1,18%) – ИИ. Стати-

стически значимые различия отсутствуют по всем парам признаков ($p > 0,05$ во всех случаях).

На основании полученных данных были построены кривые Каплана – Мейера для оценки вероятности кровотечений в группах с разной продолжительностью ДААТ (рис. 4).

При сопоставлении кривых обращает на себя внимание их расхождение, начиная с 6-го мес., постепенное схождение в период с 27-го по 36-й мес. и последующее расхождение. На основании наблюдения можно сделать вывод о непропорциональности риска развития кровотечения у пациентов двух групп в течение всего периода наблюдения. При данных условиях наблюдения среднее время до наступления кровотечения для пациентов из группы длительной ДААТ составило 67,5 мес., а для сокращенной – 65,8 мес. Медианные значения достигнуты не были, что является следствием низкой частоты событий в обеих группах.

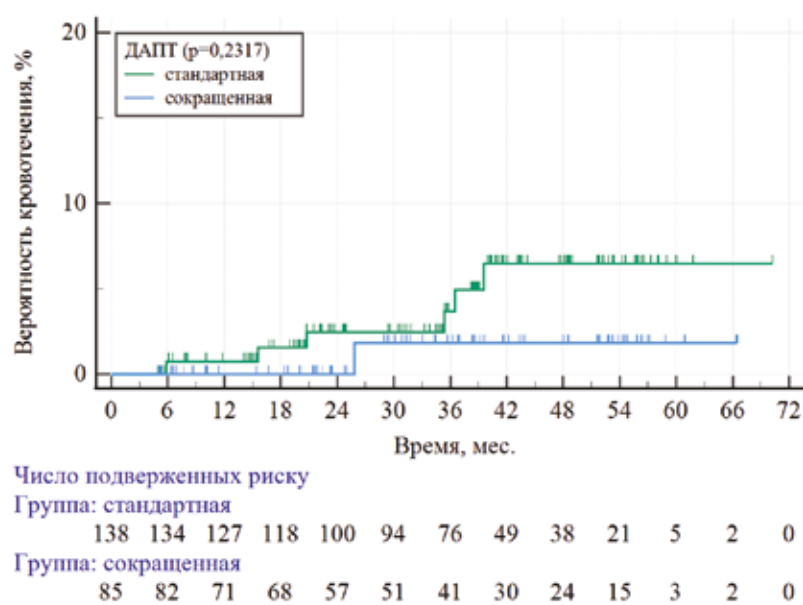


Рис. 4. Кривые Каплана – Мейера для оценки вероятности кровотечений при разной продолжительности двойной антиагрегантной терапии (Log-rank test: $p = 0,2317$)

Fig. 4. Kaplan – Meier curves of bleed probability at different durations of DAPT (Log-rank test: $p = 0,2317$)

Совокупность полученных в ходе анализа данных позволяет прийти к заключению о наличии некоторой тенденции к более высоким рискам кровотечения в группе длительной ДААТ. Однако отсутствие статистической значимости различий (Log-rank test: $p = 0,2317$), малое количество неблагоприятных событий в обеих группах, а также высокая частота цензурирования наблюдений после 12 мес. не позволяют сделать однозначных выводов об оценке риска кровотечения.

Обсуждение

Данные приведенного клинического исследования демонстрируют отсутствие различий между группами с длительной и сокращенной ДААТ по исходным клиничко-анамнестическим характеристикам, ходу эндоваскулярного закрытия ООС и состоянию пациентов в послеоперационном периоде. Это свидетельствует о минимальном воздействии указанных факторов на полученные результаты.

Статистически значимые различия между группами пациентов по частоте тромботических осложнений, клинически проявляющихся в виде ИИ, ТИА и тромбообразования на имплантированном окклюдере, установлены не были. Кроме отсутствия преимущества длительной ДААТ по сравнению с сокращенной схемой выявлена тенденция к некоторому увеличению риска кровотечений, что должно учитываться при планировании профилактических мероприятий после операции.

Аналогичные данные были показаны в нескольких зарубежных работах. В исследовании длительности ДААТ с включением 259 пациентов, перенесших ИИ и прошедших эндоваскулярное закрытие ООС, установлено, что частота повторных эпизодов ишемии составила 0,2% пациента-год и не зависела от длительности ДААТ. В первую группу вошли 88 пациентов, которые принимали антиагрегантные препараты в течение 6 мес., в среднем 184 ± 27 дней. Вторая группа включала 171 пациента, длительность терапии которых в среднем составила $2\,628 \pm 1\,993$ дня. За десятилетний период наблюдения

было зафиксировано 6 повторных ИИ. Статистически значимых различий между группами не зафиксировано, на основании чего авторы сделали вывод о достаточном сроке антиагрегантной терапии в течение 6 мес. В то же время указывается, что пациенты из первой группы были моложе, имели меньше сопутствующих заболеваний и повторных инсультов перед операцией [12].

В другом исследовании с участием 201 пациента после эндоваскулярного закрытия ООС назначался прием клопидогрела до полугода и АСК пожизненно. Длительность наблюдения составил в среднем 12 лет. За этот период у 6 (3,0%) пациентов зарегистрирована ТИА, у 2 (1,0%) – ИИ. Кроме того, у 13 (6,5%) пациентов наблюдалось кровотечение – 4 больших кровоизлияния, одно из которых с летальным исходом. Все пациенты, перенесшие тромботические осложнения и кровотечение, на момент их возникновения принимали ДААТ или монотерапию АСК. От антиагрегантной терапии через 6 [6; 14] мес. по разным причинам отказались 42 (20,9%) человека. Ни у одного из них в среднем за 10 лет наблюдения не выявлено повторной ишемии [11].

Наблюдение 453 пациентов в течение 8 лет показало развитие у них 27 (6,0%) случаев кровотечения, в том числе 6 крупных. При этом нежелательные события наблюдались только у 12 (2,6%), все эпизоды произошли на фоне приема АСК. По различным причинам 82 (18,0%) пациента прекратили прием терапии через 5–34 мес. после эндоваскулярного закрытия ООС, что в среднем составило 7 мес. профилактики. После отмены АСК ни у одного из них не было зафиксировано ИИ или ТИА [10].

Эффективность ДААТ на протяжении 6 мес. после эндоваскулярного закрытия ООС изучалась при участии 217 пациентов. За 580 [170,3; 420] дней наблюдения повторная ишемия головного мозга зарегистрирована у 9 (4,1%) обследованных, из которых 6 эпизодов произошли в течение первого года. При этом в 4 случаях причины не были связаны с тромбозом окклюдера. Кровотечение

зафиксировано у 1 пациента, который на момент его развития принимал ДААТ [5].

Отсутствие разницы между ДААТ и монотерапией АСК в эффективности профилактики тромботических осложнений после эндоваскулярного закрытия ООО продемонстрировано в исследовании с участием 1532 пациентов. На протяжении 3 мес. 599 (39,1%) человек принимали только АСК, 933 (60,9%) – ДААТ. За 5 лет было зарегистрировано 58 нежелательных событий: при распределении по группам – 7,8 и 7,3% соответственно [15].

Аналогичные результаты по частоте развития ИИ и кровотечений получены с включением 157 и 734 пациентов, прошедших эндоваскулярное закрытие ООО и дефекта МПП. Авторы сделали вывод, что длительность ААТ более 6 мес. не оказывает существенного влияния на снижение частоты ишемических событий, но при этом увеличивает риск развития кровотечений [13, 14].

Крупные клинические исследования, представленные в зарубежной литературе, на тему достаточной и эффективной длительности ДААТ, а также ее превосходства над монотерапией АСК малочисленны. Все это приводит

к отсутствию в клинических рекомендациях четких указаний на срок проведения профилактики после эндоваскулярного закрытия ООО. Следовательно, представляется оптимальным определять продолжительность приема антиагрегантных препаратов индивидуально в каждом случае с учетом рассчитанных рисков тромбообразования и кровотечений.

Представленное клиническое исследование имеет ограничение по объему выборки, поэтому актуально дальнейшее изучение вопроса длительности ДААТ после эндоваскулярного закрытия ООО с включением большего количества пациентов.

Выводы

Назначение ААТ по длительной схеме (клопидогрел и АСК в течение 6 мес. и монотерапия АСК до 5 лет) после эндоваскулярного закрытия ООО сопоставимо по клинической эффективности стратегии сокращенной ДААТ. Вместе с тем наблюдалась некоторая тенденция к повышению риска кровотечений в отдаленном периоде в группе длительной ДААТ ($p > 0,05$).

Литература / References

- Geisler T., Jorbenadze R., Popov A.F., Mueller K.L., Rath D., Droppa M. et al. Thrombogenicity and antithrombotic strategies in structural heart interventions and nonaortic cardiac device therapy-current evidence and practice. *Thromb. Haemost.* 2019;119(10):1590–1605. DOI: 10.1055/s-0039-1694751.
- Luca F., Pino P.G., Parrini I., Di Fusco S.A., Ceravolo R., Madeo A. et al. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke: Integrated management. *J. Clin. Med.* 2023;12(5):1952. DOI: 10.3390/jcm12051952.
- Olasinska-Wisniewska A., Grygier M. Antithrombotic/Antiplatelet treatment in transcatheter structural cardiac interventions-PFO/ASD/LAA occluder and interatrial shunt devices. *Front. Cardiovasc. Med.* 2019;6:75. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00075.
- Mitsis A., Kyriakou M., Christodoulou E., Sakellaropoulos S., Avraamides P. Antithrombotic therapy following structural heart disease interventions: current status and future directions. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2024;25(2):60 DOI: 10.31083/j.rcm2502060.
- Noble S., Bonvini R.F., Rigamonti F., Sztajzel R., Perren F., Meyer P. et al. Percutaneous PFO closure for cryptogenic stroke in the setting of a systematic cardiac and neurological screening and a standardised follow-up protocol. *Open Heart.* 2017;4(1):e000475. DOI: 10.1136/openhrt-2016-000475.
- Drakopoulou M., Soulaïdopoulos S., Stathogiannis K., Oikonomou G., Papanikolaou A., Toutouzas K. et al. Antiplatelet and antithrombotic therapy after patent foramen oval and atrial septal defect closure. *Curr. Pharm. Des.* 2020;26(23):2769–2779. DOI: 10.2174/1385272824999200427083838.
- Turc G., Calvet D., Guerin P., Sroussi M., Chatellier G., Mas J.L. CLOSE Investigators. Closure, anticoagulation, or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale: Systematic review of randomized trials, sequential meta-analysis, and new insights from the CLOSE study. *J. Am. Heart Assoc.* 2018;7(12):e008356. DOI: 10.1161/JAHA.117.008356.
- Krishnaswamy A. Post-closure antithrombotic therapy — does it matter? Presented on: June 24, 2020. TVT Connect 2020. URL: <https://www.tctmd.com/news/antithrombotics-after-pfo-closure-much-discuss-little-data-inform> (01.07.2024).
- Pristipino C., Filice F.B. Long-term benefits and risks in patients after persistent foramen ovale closure: a contemporary approach to guide clinical decision making. *Kardiol. Pol.* 2021;79(3):248–254. DOI: 10.33963/KP.15817.
- Wintzer-Wehekind J., Alperi A., Houde C., Cote J.M., Guimaraes L.F.C., Cote M. et al. Impact of discontinuation of antithrombotic therapy following closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic embolism. *Am. J. Cardiol.* 2019;123(9):1538–1545. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.01.043.
- Wintzer-Wehekind J., Alperi A., Houde C., Cote J.M., Asmarats L., Côté M. et al. Long-term follow-up after closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic embolism. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;73(3):278–287. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.10.061.
- Kefer J., Carbonez K., Pierard S., Mouthuy F.P., Peeters A., Hermans C. et al. Antithrombotic therapy duration after patent foramen ovale closure for stroke prevention: Impact on long-term outcome. *J. Interv. Cardiol.* 2022;2022:6559447. DOI: 10.1155/2022/6559447.
- Rigatelli G., Zuin M., Dell'Avvocata F., Roncon L., Vassilev D., Nghia N. Light anti-thrombotic regimen for prevention of device thrombosis and/or thrombotic complications after interatrial shunts device-based closure. *Eur. J. Intern. Med.* 2020;74:42–48. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.12.010.
- Srivastava A., Dia A., Mishra S., Blair J.E., Paul J., Smazil J. et al. D-48 optimal duration of dual anti-platelet therapy after percutaneous patent foramen ovale and atrial septal defect closure. *Journal of the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions.* 2022;1(3):100253. DOI: 10.1016/j.jscai.2022.100253.
- Guedeney P., Farjat-Pasos J.I., Asslo G., Roule V., Beygui F., Hermida A. et al. Impact of the antiplatelet strategy following patent foramen ovale percutaneous closure. *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2023;9(7):601–607. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvad023.

Информация о вкладе авторов

Терещенко А.С. – разработка дизайна статьи, написание статьи, подбор и интерпретация источников литературы.

Меркулов Е.В. – разработка дизайна статьи, подбор и интерпретация источников литературы, участвовал в обсуждении содержания статьи.

Information on the author contributions

Tereshchenko A.S. – article design development, article writing, selection and interpretation of literature sources.

Merkulov E.V. – article design development, selection and interpretation of literature sources, participated in the discussion of the article content.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Сведения об авторах

Терещенко Андрей Сергеевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отдел рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова Минздрава России, Москва, <http://orcid.org/0000-0002-4198-0522>.

E-mail: Andrew034@yandex.ru.

Меркулов Евгений Владимирович, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, отдел рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова Минздрава России, Москва, <http://orcid.org/0000-0001-8193-8575>.

E-mail: Ev.merkulov@list.ru.

 **Терещенко Андрей Сергеевич**, Andrew034@yandex.ru.

Поступила 23.05.2024;
рецензия получена 25.06.2024;
принята к публикации 14.11.2024.

Information about the authors

Andrey S. Tereshchenko, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of X-ray Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment, NMIC of Cardiology named after E.I. Chazov, Moscow, <http://orcid.org/0000-0002-4198-0522>.

E-mail: Andrew034@yandex.ru.

Evgeny V. Merkulov, Dr. Sci. (Med.), Chief Research Scientist, Department of X-ray Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment, NMIC of Cardiology named after E.I. Chazov, Moscow, <http://orcid.org/0000-0001-8193-8575>.

E-mail: Ev.merkulov@list.ru.

 **Andrey S. Tereshchenko**, e-mail: Andrew034@yandex.ru.

Received 23.05.2024;
review received 25.06.2024;
accepted for publication 14.11.2024.