

Сравнение длительной и сокращенной схем антиагрегантной терапии после эндоваскулярного закрытия открытого овального окна: метаанализ данных клинических исследований

А.С. Терешенко^{✉1}, Е.В. Меркулов¹, М.Г. Чашин^{2,3}, Н.С. Гришин¹, А.В. Стрелкова^{3,4}, М.Р. Азимова¹, А.Л. Комаров¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

²Клиника «КДЦ», Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница», Одинцово, Россия

Аннотация

Обоснование. Назначение ангиагрегантной терапии (ААТ) – основа профилактики тромботических осложнений после эндоваскулярного закрытия открытого овального окна (ООО). В Европейском консенсусном документе по ведению пациентов с ООО от 2018 г. рекомендовалась длительная ААТ. Двойная ААТ назначалась на 6 мес с последующей монотерапией ацетилсалициловой кислотой (АСК) до 5 лет. Последующие клинические исследования продемонстрировали тенденцию сокращения сроков ААТ, что обусловлено риском развития АСК-ассоциированных кровотечений. В 2022 г. общество Society for Cardiovascular Angiography and Interventions рекомендовало ограничить длительность ААТ до 5 мес. Однако доказательная база недостаточна.

Цель. Сравнение эффективности и безопасности сокращенной и длительной схем ААТ после эндоваскулярного закрытия ООО.

Материалы и методы. Поиск данных проводился за период с января 2017 г. по май 2024 г. В качестве конечных точек определены: развитие повторного ишемического инсульта (ИИ) и развитие крупного кровотечения. Комбинированная конечная точка (ККТ) включала смерть от всех причин: ИИ, транзиторную ишемическую атаку, периферический тромбоз, инфаркт миокарда и крупное кровотечение. Исследование проводилось в соответствии с протоколом PRISMA. Для каждой конечной точки выполнялась оценка рисков с помощью метода Мантеля–Хензеля, оценивалась величина коэффициента гетерогенности I^2 . Уровень систематического смещения оценивался в соответствии с критериями ROBINS-I.

Результаты. Проанализировано 89 источников, из них в метаанализ включено 3 исследования с общей выборкой в 1870 больных, в которую входили пациенты с сокращенной и длительной ААТ по 731 и 1139 человек соответственно. Летальный исход зафиксирован у 7 пациентов, получавших сокращенную ААТ, и у 6 пациентов, получавших длительную ААТ. Пациенты обеих групп имели относительный риск (ОР) летального исхода 1,97, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,59–6,57; $p=0,24$; $I^2=29\%$. Аналогичные результаты получены для риска транзиторной ишемической атаки (ОР 1,02, 95% ДИ 0,43–2,42; $p=0,41$; $I^2=0\%$), для риска развития ИИ (ОР 1,01, 95% ДИ 0,41–2,49; $p=0,59$; $I^2=0\%$), а также для малых кровотечений (ОР 0,81, 95% ДИ 0,49–1,34; $p=0,24$; $I^2=29\%$). ККТ достигли 26 пациентов, получавших сокращенную ААТ, и 39 пациентов, получавших длительную ААТ, риск наступления ККТ значимо не различался (ОР 1,04, 95% ДИ 0,63–1,72; $p=0,15$; $I^2=48\%$).

Заключение. В результате проведенного метаанализа значимых различий по риску развития неблагоприятных событий у пациентов, получавших сокращенную и длительную ААТ, не установлено.

Ключевые слова: открытое овальное окно, эндоваскулярное закрытие открытого овального окна, антиагрегантная терапия, двойная антиагрегантная терапия, длительность антитромботической терапии, профилактика тромбозов после эндоваскулярного лечения

Для цитирования: Терешенко А.С., Меркулов Е.В., Чашин М.Г., Гришин Н.С., Стрелкова А.В., Азимова М.Р., Комаров А.Л. Сравнение длительной и сокращенной схем антиагрегантной терапии после эндоваскулярного закрытия открытого овального окна: метаанализ данных клинических исследований. Терапевтический архив. 2024;96(12):1151–1160. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203004

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉Терешенко Андрей Сергеевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: Andrew034@yandex.ru

Меркулов Евгений Владимирович – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отд. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Чашин Михаил Георгиевич – канд. мед. наук, рук. липидной клиники КДЦ, врач-кардиолог/нутрициолог, липидолог, врач функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины»

Гришин Никита Сергеевич – ординатор отд. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Стрелкова Анна Владиславовна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаб. микроциркуляции и регионарного кровообращения ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины», врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница»

Азимова Макка Ризвановна, врач-кардиолог 5-го кардиологического отд-ния Научно-исследовательского института кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Комаров Андрей Леонидович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

✉Andrew S. Tereshchenko. E-mail: Andrew034@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4198-0522

Evgeny V. Merkulov. ORCID: 0000-0001-8193-8575

Mikhail G. Chashchin. ORCID: 0000-0001-6292-3837

Nikita S. Grishin. ORCID: 0009-0009-3556-9102

Anna V. Strelkova. ORCID: 0000-0003-4789-1640

Makka R. Azimova. ORCID: 0000-0001-7092-8689

Andrey L. Komarov. ORCID: 0000-0001-9141-103X

Comparison of long-term and short-term antiplatelet therapy after endovascular closure of patent foramen ovale: a meta-analysis of clinical trial data

Andrew S. Tereshchenko^{✉1}, Evgeny V. Merkulov¹, Mikhail G. Chashchin^{2,3}, Nikita S. Grishin¹, Anna V. Strelkova^{3,4}, Makka R. Azimova¹, Andrey L. Komarov¹

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Clinic KDTs, Moscow, Russia;

³National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;

⁴Odintsovo Regional Hospital, Odintsovo, Russia

Abstract

Background. Administration of antiplatelet therapy (APT) is the basis for the prevention of thrombotic complications after endovascular closure of patent foramen ovale (PFO). The 2018 European consensus document on the management of patients with PFO recommended long-term APT. Dual antiplatelet therapy was prescribed for 6 months followed by acetylsalicylic acid (ASC) monotherapy for up to 5 years. Subsequent clinical trials demonstrated a trend towards shorter APT due to the risk of ASC-associated bleeding. In 2022, the SCAI society recommended limiting the duration of APT to 5 months. However, the evidence base is insufficient.

Aim. To compare the efficacy and safety of shortened and prolonged APT regimens after endovascular closure of PFO.

Materials and methods. Data were searched for the period from January 2017 to May 2024. The primary endpoint was defined as the development of recurrent ischemic stroke (IS). The development of major bleeding was selected as the secondary endpoint. The combined endpoint (CEP) included all-cause death, IS, transient ischemic attack, peripheral thrombosis, myocardial infarction, and major bleeding.

Results. Eighty-nine sources were analyzed, of which 3 studies with a total sample of 1870 patients were included in the meta-analysis, which included 731 and 1139 patients with shortened and prolonged APT, respectively. Fatal outcome was recorded in 7 patients receiving abbreviated APT and 6 patients receiving prolonged APT. Patients in both groups had a comparable risk of mortality (RR 1.97; 95% CI 0.59–6.57; $p=0.24$; $I^2=29\%$). Similar results were obtained for the risk of TIA (RR 1.02; 95% CI 0.43 to 2.42; $p=0.41$; $I^2=0\%$), for the risk of IS (RR 1.01; 95% CI 0.41–2.49; $p=0.59$; $I^2=0\%$), and for minor bleeding (RR 0.81; 95% CI 0.49–1.34; $p=0.24$; $I^2=29\%$). CEP was achieved in 26 patients receiving abbreviated APT and 39 patients receiving prolonged APT; the risk of CEP did not significantly differ between combined endpoints (RR 1.04; 95% CI 0.63–1.72; $p=0.15$; $I^2=48\%$).

Discussion. The results of the meta-analysis showed that there was no statistical difference between abbreviated and prolonged APT in terms of efficacy and safety, which is consistent with previous clinical studies.

Conclusion. Abbreviated APT can be considered as the strategy of choice in patients at high risk of bleeding and in the absence of risk factors for thromboembolism. Conducting new studies will make it possible to accurately determine the duration of APT and develop clinical recommendations with a convincing evidence base.

Keywords: patent foramen ovale, endovascular closure of patent foramen ovale, antiplatelet therapy, dual antiplatelet therapy, duration of antithrombotic therapy, prevention of thrombosis after endovascular treatment

For citation: Tereshchenko AS, Merkulov EV, Chashchin MG, Grishin NS, Strelkova AV, Azimova MR, Komarov AL. Comparison of long-term and short-term antiplatelet therapy after endovascular closure of patent foramen ovale: a meta-analysis of clinical trial data. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(12):1151–1160. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203004

Введение

Тромботические осложнения [1] после эндоваскулярного закрытия (ЭЗ) открытого овального окна (ООО) могут возникнуть вследствие травмирования эндокарда и развития асептического воспаления с формированием тромбов на устройстве. Также этот процесс может быть связан с активацией компонентов системы свертывания крови при контакте с поверхностью окклюдера, несмотря на то что устройства покрываются инертными соединениями.

С целью профилактики тромбообразования после ЭЗ ООО пациентам назначают антиагрегантную терапию (ААТ) [2–4]. Определение ее длительности основано на скорости прорастания окклюдера эндокардом – эндокардиализации [5]. В первый месяц риск образования тромбов на устройстве наиболее велик, что может привести к повторному ишемическому инсульту (ИИ) и/или транзиторной ишемической атаке (ТИА). Приводятся данные, что эндокардиализация устройства достигается в период с 6 мес до 1 года, а в некоторых случаях этот процесс может занимать до 5 лет [6–8].

В 2018 г. сформулирован Европейский консенсусный документ по ведению пациентов с ООО (European position paper on the management of patients with patent foramen ovale) [6]. В нем рекомендовалась длительная ААТ после установки окклюдера, заключающаяся в назначении двойной ААТ (ДААТ) – ацетилсалициловая кислота (АСК) + клопидогрел на 6 мес с последующим переходом на моно-

терапию АСК длительностью до 5 лет. На момент издания консенсусного документа доказательная база определялась как недостаточная.

Последующие клинические исследования продемонстрировали возможность сокращения сроков ААТ. Авторы указанных работ [9–14] изучали различные схемы, включавшие ДААТ длительностью от 1 мес до года с последующей монотерапией до 8 мес либо ее отсутствием. Такая тенденция связана с риском развития АСК-ассоциированных кровотечений и других побочных явлений. Кроме того, в качестве вторичной профилактики ишемических событий ЭЗ ООО выполняется преимущественно молодым пациентам с активным образом жизни, длительная терапия у которых коррелирует с низкой комплаентностью.

Основываясь на полученных данных, в 2022 г. Американское общество по кардиоваскулярной ангиографии и вмешательствам (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions) рекомендовало сокращенную схему ААТ – на протяжении первых 5 мес после ЭЗ ООО [15]. Однако доказательная база по-прежнему остается недостаточной.

Таким образом, решение о назначении длительной или сокращенной схемы ААТ в большинстве случаев принимается специалистом на основании собственного клинического опыта, данных анамнеза и результатов обследования. Отсутствие четких клинических рекомендаций по тактике ведения пациентов после ЭЗ ООО требует проведения новых исследований и дальнейшего анализа опубликованных работ [1, 16].

Цель метаанализа – изучение эффективности и безопасности сокращенной и длительной схем ААТ у пациентов, перенесших ЭЗ ООС.

Цель исследования – изучение риска развития неблагоприятных ишемических и геморрагических событий у пациентов, получавших сокращенную и длительную ААТ, посредством проведения систематического обзора и метаанализа опубликованных данных.

Материалы и методы

Соответствие требованиям и стратегия поиска

Поиск и обработка данных осуществлялись в соответствии с критериями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) [17]. Поиск проводился в электронных базах научных публикаций PubMed, Google Scholar и РИНЦ за период с января 2017 г. по май 2024 г., с последней датой обращения 17.05.2024. Были применены ключевые слова «открытое овальное окно», «двойная антиагрегантная терапия», «длительность двойной антиагрегантной терапии после закрытия открытого овального окна», patent foramen ovale, PFO closure, dual antiplatelet therapy, dual antiplatelet therapy after Patent Foramen Ovale closure, DAPT after PFO closure, duration of DAPT after PFO closure.

Критерии включения: клинические исследования с участием пациентов, прошедших ЭЗ ООС; возраст пациентов от 18 лет; послеоперационное лечение включало ДААТ в течение 6 мес и монотерапию АСК до 5 лет, а также сокращенную схему ААТ; доступность полного текста публикации.

Критерии исключения: назначение только длительной или только сокращенной схемы ААТ; отсутствие полных данных исследования или незавершенные исследования.

Каждое отобранное исследование, в соответствии с Кокрановскими рекомендациями, оценивалось двумя авторами-исследователями независимо друг от друга. Из каждого включенного исследования извлекались данные: число пациентов, возраст, пол, индекс массы тела, курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия, инфаркт миокарда (ИМ), фибрилляция предсердий, мигрень, тромбоз глубоких вен, которые заносились с помощью специальной формы учета в электронную таблицу.

Для оценки качества включенных исследований применялись критерии ROBINS-I tool, позволяющие объективно изучить риск смещения в когортных исследованиях и исследованиях «случай-контроль», где интервенции не распределяются случайным образом. В качестве категорий использовались: смещение из-за конфаундинга (Bias due to confounding); смещение, связанное с отбором участников в исследование (Bias in selection of participants into the study); смещение вследствие классификации вмешательств (Bias in classification of interventions); смещение, связанное с отклонением от намеченного вмешательства (Bias due to deviations from intended interventions); смещение, связанное с отсутствием данных (Bias due to missing data); смещение, обусловленное измерением исходов (Bias in measurement of outcomes); смещение, связанное с представлением результатов (Bias in selection of the reported result). В каждой категории риск смещения классифицировался как низкий, неопределенный или высокий.

В качестве конечной точки определены: смерть, развитие повторного криптогенного инсульта, развитие крупного кровотечения. Комбинированная конечная точка (ККТ) включала смерть от всех причин: ИИ, ТИА, периферический тромбоз, ИМ, крупное кровотечение.

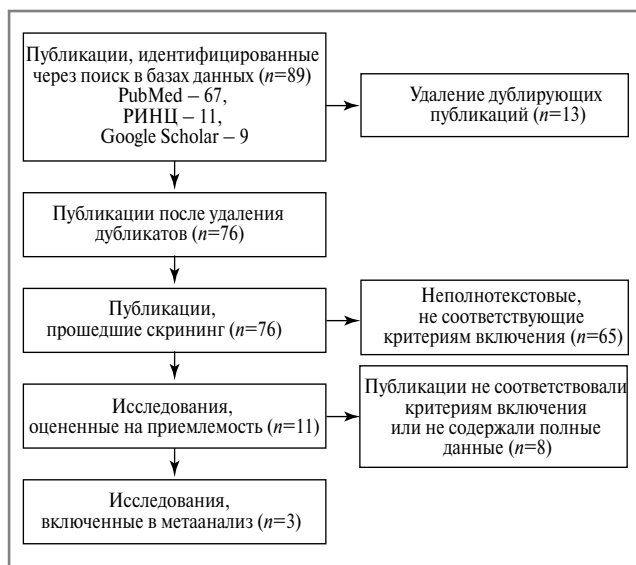


Рис. 1. Схема формирования выборки исследований.

Fig. 1. Algorithm for the selection of studies.

Статистический анализ данных

Для дихотомических исходов регистрировали количество событий и общее число пациентов в группах с сокращенной и длительной схемами ААТ. В качестве оценочной меры использовалась величина относительного риска (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Метаанализ проводился с помощью программного комплекса RevMan Web Version: 8.1.1 на основе метода Мантеля–Хензеля в рамках модели фиксированных эффектов. Гетерогенность в исследованиях оценивалась с использованием Q-критерия Кохрена и статистики I^2 . Статистическая неоднородность определялась при уровне $p < 0,1$, а также если индекс гетерогенности I^2 превышал 50%. Величину систематической ошибки публикации оценивали с помощью построения воронкообразных диаграмм. Ввиду ограниченного количества включенных исследований и отсутствия категорий высокого риска смещения анализ чувствительности не выполнялся.

Результаты

Поиск и анализ исследований

Всего выделено 89 публикаций, из которых удалено 13 дублирующих записей и еще 65 записей, не содержащих полнотекстовых статей и не соответствующих исследуемой тематике. Из 11 клинических исследований, подходящих под условия поиска, 8 публикаций не соответствовали критериям включения или не содержали полных данных. Таким образом, в анализ включено 3 исследования с общей выборкой в 1870 пациентов (рис. 1).

Характеристика исследований

Критерии включения во всех 3 исследованиях были сравнимыми и предполагали участие пациентов, прошедших ЭЗ ООС в связи с ИИ, ТИА и другими заболеваниями, ассоциированными с шунтированием крови. После установки окклюдера больным назначалась сокращенная или длительная схема ААТ. Некоторые пациенты самостоятельно досрочно прекращали терапию по различным причинам. В качестве лекарственных препаратов ААТ применялись АСК, клопидогрел или их комбинация.

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов в исследованиях
Table 1. Clinical characteristics of patients in studies

Исследование	P. Guedeney и соавт. [18]		J. Wintzer-Wehekind и соавт. [20]		J. Kefer и соавт. [10]	
Группы	Сокращенная ААТ	Длительная ААТ	Сокращенная ААТ	Длительная ААТ	Сокращенная ААТ	Длительная ААТ
Число пациентов, абс.	599	933	46	120	86	86
Возраст, лет	40 (40–57)**	49 (41–56)**	42 (11)*	44 (12)*	40 (10)*	41 (10)*
Женщины, абс. (%)	272 (45,4)	375 (40,2)	28 (61)	66 (55)	38 (44,2)	49 (57)
ИМТ, кг/м ²	26 (23,1–29,4)**	24,7 (22,2–28,0)**	25,2 (3,6)*	24,9 (3,9)*	н/д	н/д
Курение, абс. (%)	137 (20,8)	314 (33,7)	4 (9)	16 (13)	32 (37,2)	38 (44,2)
СД, абс. (%)	22 (3,7)	29 (3,1)	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)	3 (3,5)
АГ, абс. (%)	123 (20,5)	163 (17,5)	2 (4)	1 (1)	10 (11,6)	10 (11,6)
Дислипидемия, абс. (%)	119 (19,9)	191 (20,5)	3 (7)	11 (9)	9 (10,5)	4 (4,7)
ИМ, абс. (%)	8 (1,3)	22 (2,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ФП, абс. (%)	0 (0)	2 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Мигрень, абс. (%)	103 (17,2)	156 (16,7)	7 (15)	31 (26)	35 (40,7)	37 (43)
ТГВ, абс. (%)	40 (6,7)	50 (5,4)	4 (9)	8 (7)	5 (7)	6 (7)

*М (SD); **Ме (Q1–Q3), ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, АГ – артериальная гипертензия, ФП – фибрилляция предсердий, ТГВ – тромбоз глубоких вен.



Рис. 2. Сводная оценка риска смещения по различным категориям (ROBINS-I tool).

Fig. 2. Summary assessment of bias risk by different categories (ROBINS-I tool).

В многоцентровом исследовании P. Guedeney и соавт. [18] в выборку вошли 1532 пациента, длительность наблюдения составила 2,4 [1,1; 4,4] года. Продолжительность ААТ различалась в зависимости от страны, в которой располагалась клиника. Так, специалисты из Франции, в соответствии с региональными рекомендациями [19], в основном придерживались схемы назначения ДААТ до 3 мес. После этого осуществлялся переход на монотерапию АСК или клопидогрелом до 5 лет. В канадском центре преимущественно назначалась монотерапия АСК или ингибитором рецепторов P2Y12, к которым относятся клопидогрел, прасугрел и тикагрелор.

В исследовании J. Wintzer-Wehekind и соавт. [20] приняли участие 166 человек, длительность наблюдения составила 8 [4; 11] лет. Пациентам назначались длительная и

сокращенная схемы ААТ, препаратами выбора были АСК, клопидогрел или их комбинация.

Ретроспективное когортное исследование J. Kefer и соавт. [10] включало выборку из 172 пациентов с продолжительностью наблюдения 10 [3,5; 12,84] лет. Пациентам назначались АСК, клопидогрел или их комбинации на срок до 6 мес при сокращенной схеме ААТ и более 6 мес при длительной.

Окклюдеры для закрытия ООО выбирались в каждом центре с учетом доступности и соответствия анатомическим особенностям каждого пациента. Обязательным было выполнение чреспищеводной эхокардиографии до манипуляции и контроль положения окклюдера в послеоперационном периоде. Исходная характеристика пациентов во всех исследованиях была сравнимой и подробно представлена в табл. 1.

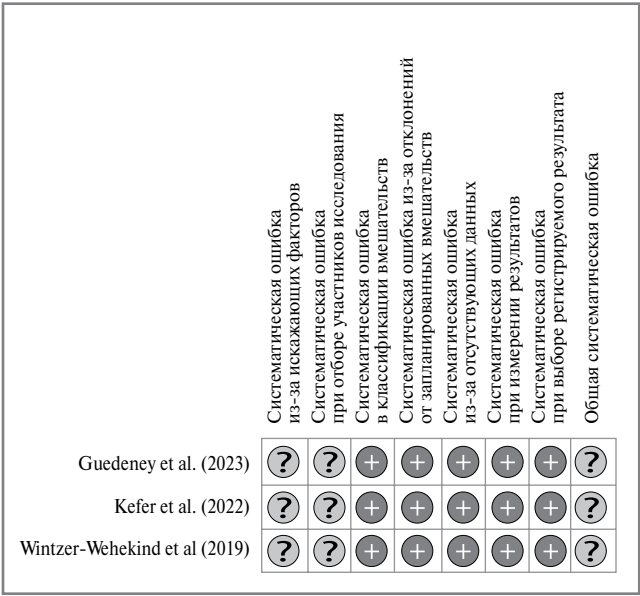


Рис. 3. Сравнительная оценка риска смещения во включенных исследованиях («+» – низкий риск смещения; «?» – неопределенный риск смещения).

Fig. 3. Comparative assessment of bias risk in included studies (+ = low bias risk; ? = uncertain bias risk).

Оценка качества исследований

Результаты оценки риска смещения по различным категориям, в соответствии с инструментом ROBINS-I, представлены на **рис. 2**.

На **рис. 3** представлены результаты оценки риска смещения для каждого из трех включенных в метаанализ исследований: [10, 18, 20].

Общая оценка риска смещения определена как благоприятная, в частности в отношении смещения из-за классификации вмешательств, отклонений от назначенных вмешательств, отсутствия данных, измерения исходов и представления результатов. Тем не менее во всех работах отмечался неопределенный риск смещения, связанный с конфаундингом и отбором участников, что необходимо принимать во внимание при интерпретации результатов настоящего метаанализа.

Таблица 2. Результаты исследований

Table 2. Results of the studies

Исследование	P. Guedeney и соавт. [18]		J. Wintzer-Wehekind и соавт. [20]		J. Kefer и соавт. [10]	
	Сокращенная ААТ	Длительная ААТ	Сокращенная ААТ	Длительная ААТ	Сокращенная ААТ	Длительная ААТ
Показатель, абс. (%)						
Смерть	6 (1)	2 (0,2)	1 (2,2)	3 (2,5)	0 (0)	1 (1,2)
ИИ	6 (1)	8 (0,9)	0 (0)	0 (0)	2 (2,3)	3 (3,5)
ТИА	6 (1)	7 (0,8)	0 (0)	7 (5,8)	3 (3,5)	3 (3,5)
ИИ+ТИА	12 (2)	15 (1,6)	0 (0)	7 (5,8)	5 (5,8)	6 (7)
Периферическая эмболия	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ИМ	2 (0,3)	4 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Крупное кровотечение	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)
Малое кровотечение	9 (1,5)	9 (1)	2 (4,3)	10 (8,3)	12 (14)	19 (22,1)
ККТ	20 (3,3)	21 (2,3)	1 (2,2)	11 (9,2)	5 (5,8)	7 (8,1)

Результаты метаанализа

Сравнительная характеристика результатов исследований, включенных в метаанализ, представлена в **табл. 2**.

Комбинированная конечная точка

Результат метаанализа по влиянию получаемых схем ААТ на достижение ККТ представлен на **рис. 4**. Суммарно по всем исследованиям зафиксировано 65 событий: 26 в группах с сокращенной схемой и 39 событий в группах с длительной ААТ. Общее число включенных пациентов – 731 и 1139 соответственно. ОР для всех исследований составил 1,04 (95% ДИ 0,63–1,72), что свидетельствует об отсутствии значимых различий в рисках наступления ККТ между различными схемами.

Гетерогенность между исследованиями умеренная ($Chi^2=3,82$, $df=2$, $p=0,15$; $I^2=48\%$), что указывает на наличие некоторой вариабельности результатов между ними. Статистическая значимость общего эффекта не достигнута ($Z=0,17$, $p=0,87$). Симметричная форма воронкообразного графика указывает на отсутствие значительных публикационных смещений, что подтверждает надежность полученных результатов (**рис. 5**).

Летальный исход

Результаты метаанализа по влиянию получаемых схем ААТ на летальный исход представлены на **рис. 6**. Общее число зарегистрированных летальных исходов – 13: 7 случаев в группах с сокращенной ААТ и 6 в группах с длительной ААТ. Общий ОР для всех исследований составил 1,97 (95% ДИ 0,59–6,57), что свидетельствует о незначительной разнице по показателю летальности между исследуемыми группами.

Гетерогенность исследований низкая ($Chi^2=2,83$, $df=2$, $p=0,24$; $I^2=29\%$), что указывает на отсутствие значительной вариабельности результатов между ними. Величина общего эффекта статистической значимости не достигнута ($Z=1,10$, $p=0,27$). Симметричная форма воронкообразного графика указывает на отсутствие значительных публикационных смещений, что подтверждает надежность полученных результатов (**рис. 7**).

Транзиторные ишемические атаки

Результаты метаанализа по влиянию схем ААТ на частоту ТИА представлены на **рис. 8**. Суммарно по всем ис-

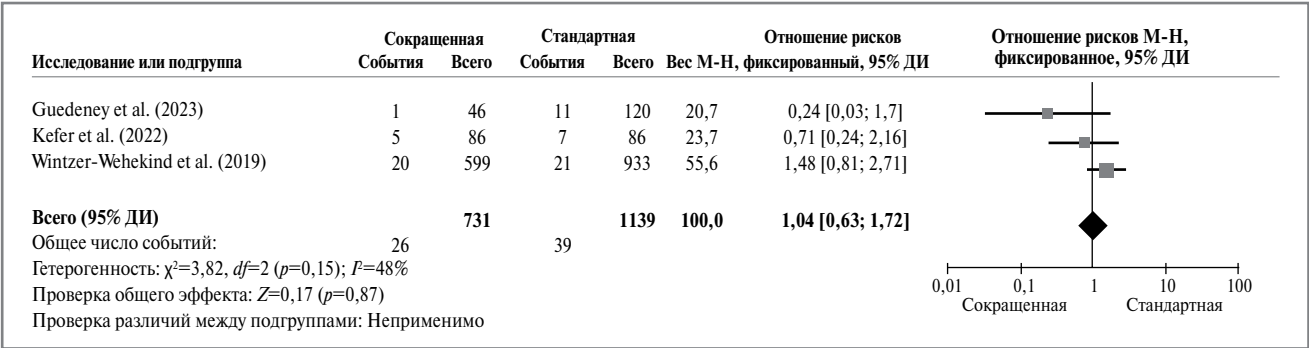


Рис. 4. Показатели достижения ККТ в изученных группах с сокращенной и длительной ААТ.
Примечание. Здесь и далее (рис. 6, 8, 10, 12, 14) размер квадратных маркеров данных пропорционален статистическому весу исследования.
Fig. 4. Rate of combined endpoint achievement in the studied groups with reduced and prolonged antiplatelet therapy (APT).

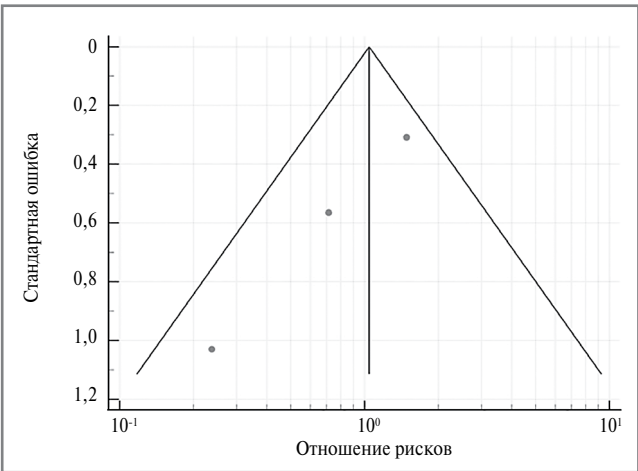


Рис. 5. Воронкообразный график для показателя ККТ.
Fig. 5. Funnel plot for combined endpoint rate.

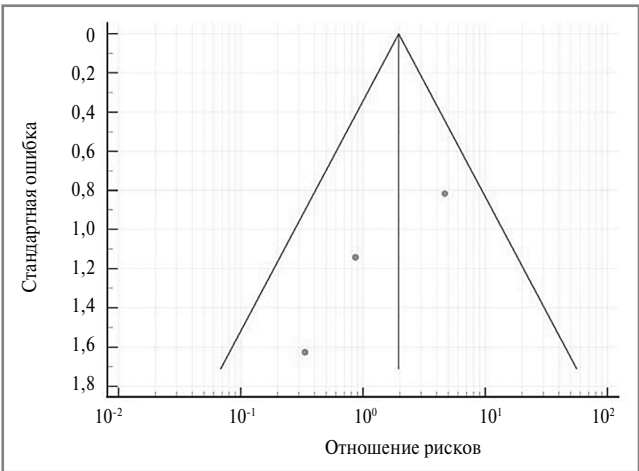


Рис. 7. Воронкообразный график для показателя летальности.
Fig. 7. Funnel plot for mortality rate.

следованиям зафиксировано 26 случаев – 9 эпизодов ТИА в группах с сокращенной длительностью ААТ и 17 в группах с длительной терапией. Общий ОР для всех исследований составил 1,02 (95% ДИ 0,43–2,42), что свидетельствует об отсутствии значимых различий в рисках наступления ТИА между пациентами, получавшими различные схемы. Гетерогенность между исследованиями низкая ($Chi^2=1,79$, $df=2$, $p=0,41$; $I^2=0\%$), что указывает на отсутствие значительной вариальности результатов между

ними. Статистическая значимость общего эффекта не достигнута ($Z=0,04$, $p=0,97$). Симметричная форма воронкообразного графика указывает на отсутствие значительных публикационных смещений, что подтверждает надежность полученных результатов (рис. 9).

Ишемический инсульт

Результаты метаанализа по влиянию схем ААТ на частоту ИИ представлены на рис. 10. Суммарно зафиксиро-

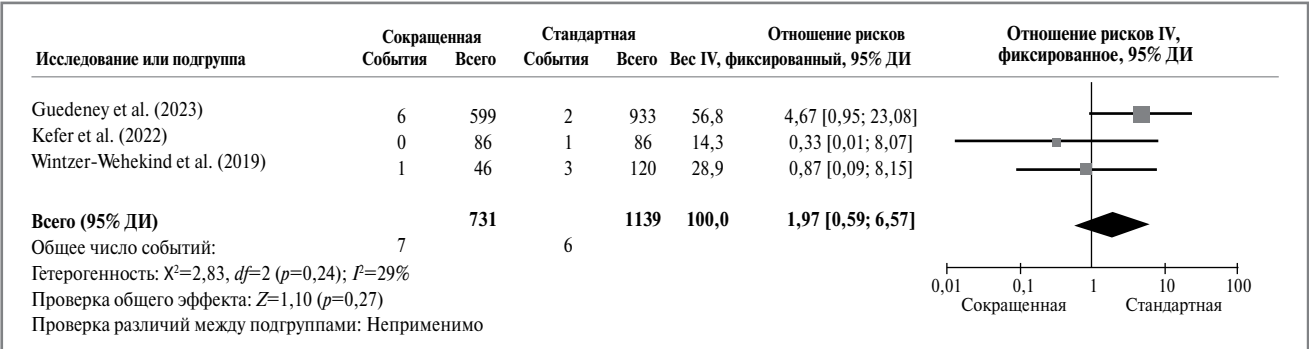


Рис. 6. Показатели летальности в изученных группах с сокращенной и длительной ААТ.
Fig. 6. Mortality rates in the studied groups with reduced and prolonged APT.

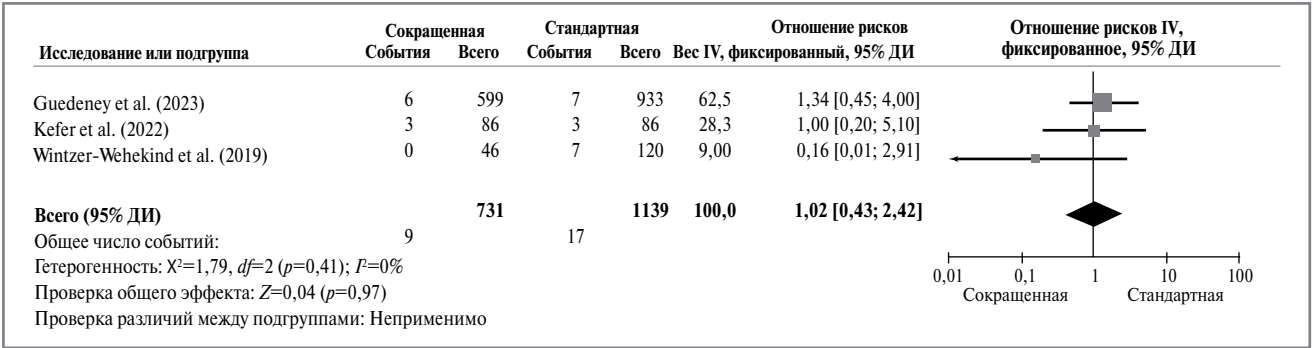


Рис. 8. Показатели частоты ТИА в изученных группах с сокращенной и длительной ААТ.
Fig. 8. Transient ischemic attack (TIA) rate in the studied groups with reduced and prolonged APT.

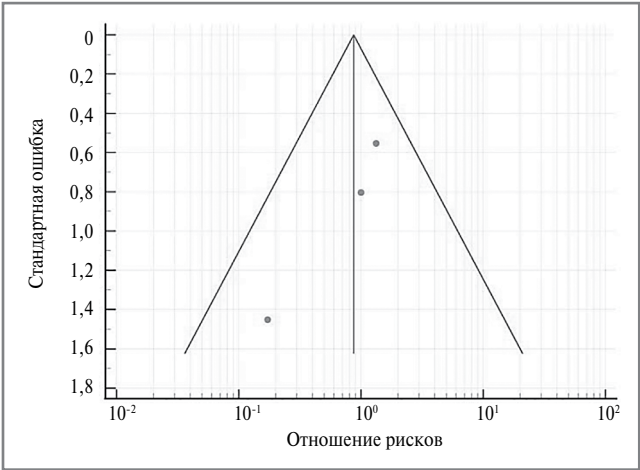


Рис. 9. Воронкообразный график для показателя ТИА.
Fig. 9. Funnel plot for TIA rate.

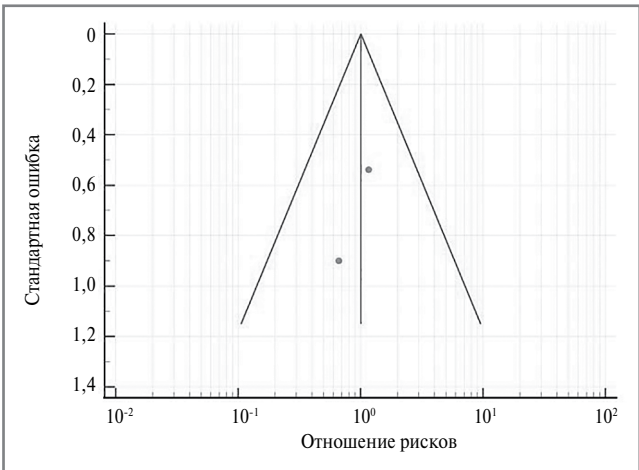


Рис. 11. Воронкообразный график для показателя ИИ.
Fig. 11. Funnel plot for Ischemic stroke (IS) rate.

вано 19 случаев – 8 эпизодов ИИ в группах с сокращенной длительностью ААТ и 11 в группах с длительной терапией. Общий ОР для всех исследований составил 1,01 (95% ДИ 0,41–2,49), что свидетельствует об отсутствии значимых различий в рисках наступления ИИ у пациентов, получавших различные схемы.

Гетерогенность между исследованиями низкая ($\chi^2=0,29, df=1, p=0,59; I^2=0\%$), что указывает на отсутствие значительной вариабельности результатов между ними. Статистическая значимость общего эффекта не достигнута ($Z=0,02, p=0,99$). Симметричная форма воронко-

образного графика указывает на отсутствие значительных публикационных смещений, что подтверждает надежность полученных результатов (рис. 11).

Комбинация ИИ и ТИА

Результаты метаанализа по влиянию схем ААТ на частоту ИИ и ТИА представлены на рис. 12. Суммарно зафиксировано 45 случаев ИИ+ТИА: 17 эпизодов в группах с сокращенной схемой ААТ и 28 в группах с длительной терапией. Общий ОР для всех исследований составил 1,01 (95% ДИ 0,55–1,87), что свидетельствует об отсутствии зна-

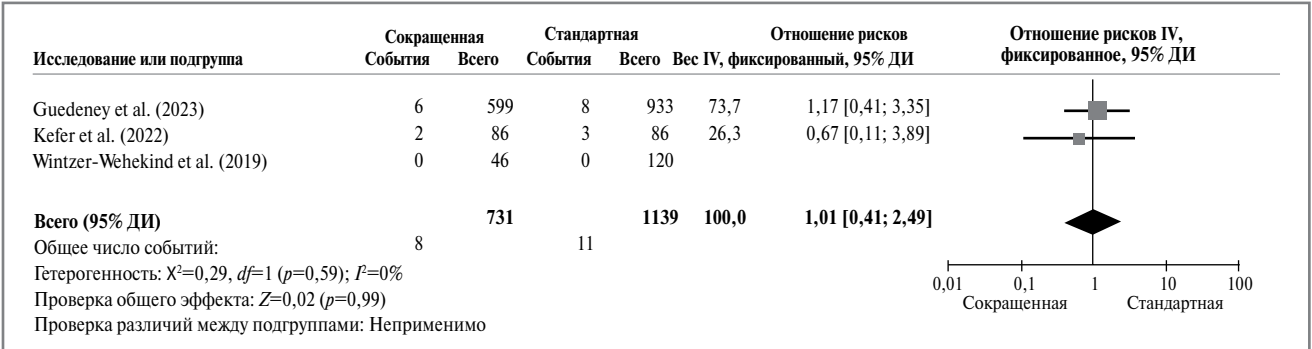


Рис. 10. Показатели частоты ИИ в изученных группах с сокращенной и длительной ААТ.
Fig. 10. IS rate in the studied groups with reduced and prolonged APT.

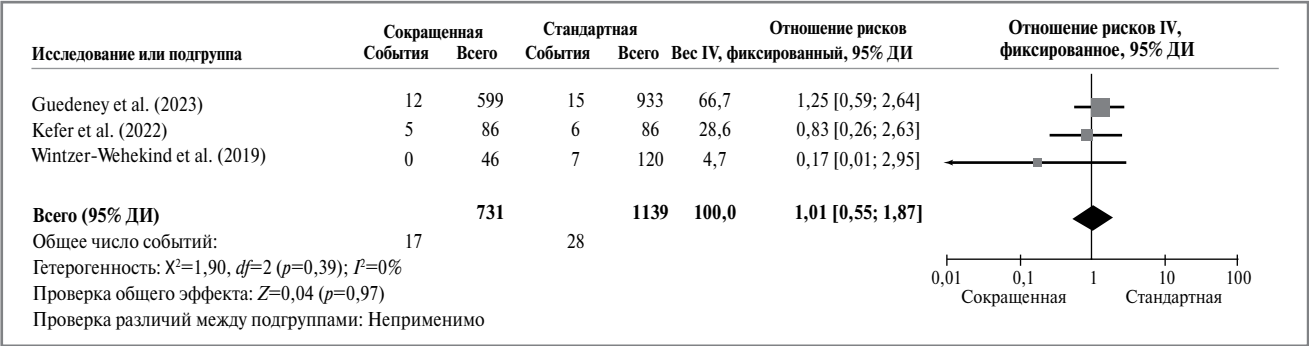


Рис. 12. Показатели частоты наступления ИИ+ТИА в изученных группах с сокращенной и длительной ААТ.
Fig. 12. IS+TIA rate in the studied groups with reduced and prolonged APT.

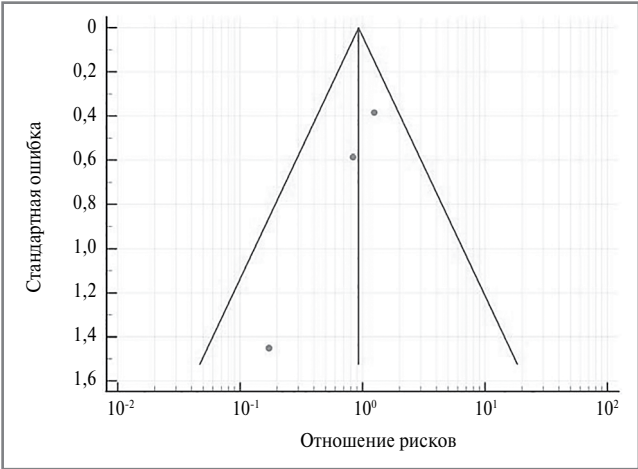


Рис. 13. Воронкообразный график для показателя ИИ+ТИА.
Fig. 13. Funnel plot for IS+TIA rate.

чимых различий в рисках наступления ИИ+ТИА между изучаемыми группами.

Гетерогенность между исследованиями низкая ($\chi^2=1,90$, $df=2$, $p=0,39$; $I^2=0\%$), что указывает на отсутствие значительной вариабельности результатов между ними. Статистическая значимость общего эффекта не достигнута ($Z=0,04$, $p=0,97$). Симметричная форма воронкообразного графика указывает на отсутствие значительных публикационных смещений, что подтверждает надежность полученных результатов (рис. 13).

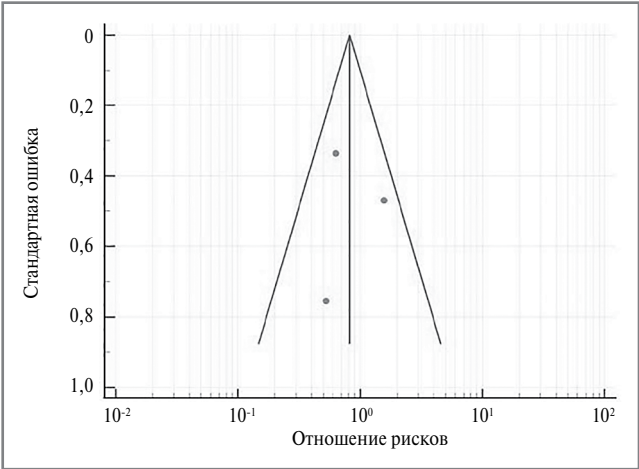


Рис. 15. Воронкообразный график для показателя частоты малых кровотечений.
Fig. 15. Funnel plot for minor bleeding rate.

Малые кровотечения

Результаты метаанализа по влиянию схем ААТ на частоту развития малых кровотечений представлены на рис. 14. Зафиксирован 61 эпизод малых кровотечений: 23 случая в группе с сокращенной схемой ААТ и 38 случаев в группе с длительной терапией. Общий ОР для всех исследований составил 0,81 (95% ДИ 0,49–1,34), что свидетельствует об отсутствии значимых различий в рисках наступления малых кровотечений между группами.

Гетерогенность между исследованиями умеренная ($\chi^2=2,84$, $df=2$, $p=0,24$; $I^2=29\%$), что указывает на наличие

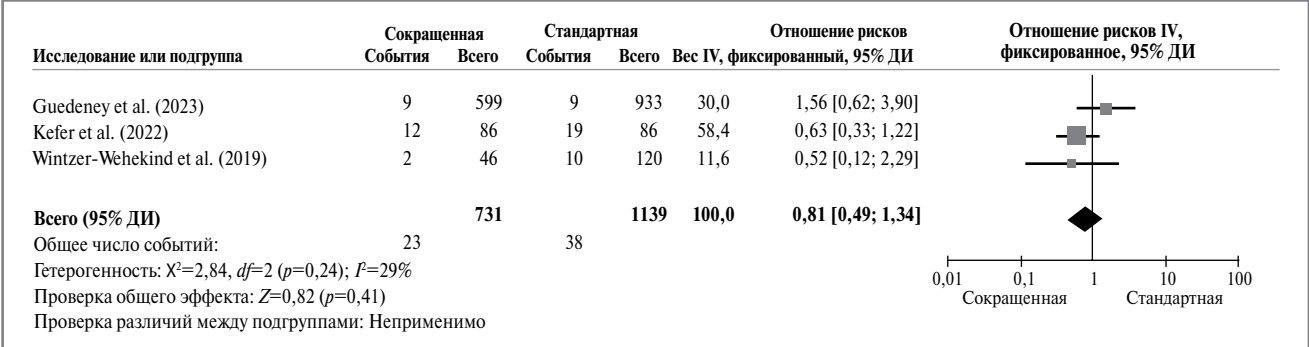


Рис. 14. Показатели частоты развития малых кровотечений в изученных группах с сокращенной и длительной ААТ.
Fig. 14. Minor bleeding rate in the studied groups with reduced and prolonged APT.

некоторой вариабельности результатов между ними. Статистическая значимость общего эффекта не достигнута ($Z=0,82$, $p=0,41$). Симметричная форма воронкообразного графика указывает на отсутствие значительных публикационных смещений, что подтверждает надежность полученных результатов (рис. 15).

Обсуждение

Выполненный метаанализ является первым подобным исследованием, направленным на сравнение результатов применения сокращенной и длительной ААТ у пациентов, перенесших ЭЗ ООС.

Тенденция к снижению частоты тромботических осложнений после манипуляции связана с совершенствованием технологии операции и разработкой биологически инертного покрытия окклюдеров. Однако профилактика тромбообразования имеет большое значение до завершения эндокардиализации, поэтому пациентам назначается ежедневный прием антиагрегантов, преимущественно АСК и клопидогрела в низких дозировках. Тем не менее терапия способна вызывать побочные явления, в частности АСК-ассоциированные кровотечения. Возможные осложнения и снижение комплаентности при длительном лечении привели к постановке вопроса о сокращении длительности ААТ, а также об эффективности и безопасности новой схемы.

Ряд клинических исследований [9, 11, 12, 21] показал, что, вероятно, сокращенная схема ААТ не уступает по эффективности и безопасности длительной терапии антиагрегантами. Авторы приводят данные, что частота развития тромбоза достоверно не различается в группе, получавшей ААТ до 6 мес, и в группе, принимавшей терапию более длительное время. Кроме того, установлена склонность к увеличению риска кровотечений, которые по последствиям для пациентов могут быть не менее серьезными, чем тромбоэмболия.

В ретроспективном когортном исследовании J. Kefer и соавт. [10] продемонстрировано, что прекращение ААТ через 6 мес по сравнению с продленной ААТ не увеличило риск повторных инсультов, тромбоза устройства и не ухудшило исход для пациента. К ограничениям данного исследования можно отнести отсутствие рандомизации и небольшой размер выборки с низкой частотой событий.

В исследовании J. Wintzer-Wehekind и соавт. [20] показано, что прекращение ААТ не связано с каким-либо увеличением ишемических событий и потенциально может привести к снижению уровня крупных кровотечений при долгосрочном наблюдении. Однако ограничением данного исследования является его ретроспективный анализ данных.

P. Guedeney и соавт. [18] в своем многоцентровом исследовании отмечают, что назначение ДААТ по сравнению с монотерапией не влияет на клинические результаты после чрескожного закрытия ООС. Ограничения – отсутствие рандомизации и различия в схемах медикаментозной терапии в связи с отличающимися клиническими руководствами по ведению пациентов в странах, участвующих в данном исследовании, что также могло повлиять на его исходы.

Количество клинических исследований, направленных на установление достаточной длительности ААТ после ЭЗ ООС, продолжает увеличиваться. В приведенных результатах наблюдается тенденция, демонстрирующая безопасность профилактики антиагрегантными препаратами в течение 6 мес, однако для пересмотра клинических рекомендаций данных пока недостаточно.

Таким образом, оптимальным вариантом ведения пациентов после ЭЗ ООС представляется индивидуальное

определение длительности ААТ на основании оценки рисков тромбообразования и кровотечений.

Заключение

Результаты метаанализа показали сравнимую эффективность сокращенной и длительной ААТ в профилактике тромбозов после ЭЗ ООС. Сокращенная до 6 мес ААТ также может иметь тенденцию к уменьшению риска АСК-ассоциированных кровотечений в долгосрочной перспективе.

Сокращенная ААТ может рассматриваться как стратегия выбора у пациентов, имеющих высокий риск кровотечений, при отсутствии факторов риска тромбоэмболии, в частности у молодых пациентов без сопутствующих заболеваний.

Проведение новых клинических исследований позволит более точно определить необходимую длительность ААТ, выявить группы пациентов, которым показана сокращенная схема, а также разработать клинические рекомендации с убедительной доказательной базой по ведению пациентов с ООС.

Ограничения исследования. В представленный метаанализ включено всего 3 клинических исследования ввиду ограниченности материала. Однако общее число пациентов составило 1870, что позволяет говорить о существовании определенной закономерности в полученных результатах. Также не установлено категорий с высоким риском смещения и гетерогенности результатов.

Несмотря на сравнительно большое число пациентов и период наблюдения, превышающий 10 лет, общая частота как отдельных неблагоприятных событий, так и в составе ККТ относительно низкая, что сопряжено с высокой вероятностью ошибки второго рода.

Включенные в настоящий метаанализ исследования не являлись рандомизированными. После ЭЗ ООС разделение пациентов на группы по длительности ААТ не контролировалось и оценивалось после прекращения лечения. Это связано в том числе с ранней самостоятельной отменой терапии пациентами, которым была назначена длительная ААТ. При последующей обработке результатов их данные отнесены к группе с сокращенной схемой.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ААТ – антиагрегантная терапия
АСК – ацетилсалициловая кислота
ДААТ – двойная антиагрегантная терапия
ДИ – доверительный интервал
ИИ – ишемический инсульт
ИМ – инфаркт миокарда

ККТ – комбинированная конечная точка
ООО – открытое овальное окно
ОР – относительный риск
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ЭЗ – эндоваскулярное закрытие

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Geisler T, Jorbenadze R, Popov AF, et al. Thrombogenicity and Antithrombotic Strategies in Structural Heart Interventions and Non-aortic Cardiac Device Therapy – Current Evidence and Practice. *Thromb Haemost.* 2019;119(10):1590–605. DOI:10.1055/s-0039-1694751
- Luca F, Pino PG, Parrini I, et al. Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Stroke: Integrated Management. *J Clin Med.* 2023;12(5):1952. DOI:10.3390/jcm12051952
- Комаров А.Л., Кривошеева Е.Н., Макеев М.И., и др. Открытое овальное окно как причина рецидивирующих эмболических инсультов. Клиническое наблюдение. *Терапевтический архив.* 2022;94(9):1109–14 [Komarov AL, Krivosheeva EN, Makeev MI, et al. Patent foramen ovale as the cause of recurrent embolic strokes. Case report. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(9):1109–14 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.09.201842
- Drakopoulou M, Soulaïdopoulos S, Stathogiannis K, et al. Antiplatelet and Antithrombotic Therapy After Patent Foramen Oval and Atrial Septal Defect Closure. *Curr Pharm Des.* 2020;26(23):2769–79. DOI:10.2174/1385272824999200427083838
- Foth R, Quentin T, Michel-Behnke I, et al. Immunohistochemical characterization of neotissues and tissue reactions to septal defect – occlusion devices. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009;2(2):90–6. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.810507
- Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *EuroIntervention.* 2019;14(13):1389–402. DOI:10.4244/EIJ-D-18-00622
- Tanabe Y, Suzuki T, Kuwata S, et al. Endothelialization of Amplatzer PFO Occluder Device 12 Months After Implantation: First-in-Human Angioscopic Assessment. *J Invasive Cardiol.* 2022;34(2):E151. DOI:10.25270/jic/21.00305
- 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
- Wintzer-Wehekind J, Alperi A, Houde C, et al. Long-Term Follow-Up After Closure of Patent Foramen Ovale in Patients With Cryptogenic Embolism. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(3):278–87. DOI:10.1016/j.jacc.2018.10.061
- Kefer J, Carbonez K, Pierard S, 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, et al. Light anti-thrombotic regimen for prevention of device thrombosis and/or thrombotic complications after interatrial shunts device-based closure. *Eur J Intern Med.* 2020;74:42–8. DOI:10.1016/j.ejim.2019.12.010
- Srivastava A, Dia A, Mishra S, 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
- Alperi A, Guedeney P, Horlick E, et al. Transcatheter Closure of Patent Foramen Ovale in Older Patients With Cryptogenic Thromboembolic Events. *Circ Cardiovasc Interv.* 2022;15(7):e011652. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011652
- Pristipino C, Filice FB. 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):248–54. DOI:10.33963/KP.15817
- Kavinsky CJ, Szerlip M, Goldsweig AM, et al. SCAI Guidelines for the Management of Patent Foramen Ovale. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv.* 2022;1(4):100039. DOI:10.1016/j.jscai.2022.100039
- 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 [Ishemicheskii insult i tranzitornaiia ishemichekaia ataka u vzroslykh: Federalnye klinicheskie rekomendatsii (in Russian)].
- Tricco A, Lillie E, Zarin W, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169:467–73. DOI:10.7326/M18-0850
- Guedeney P, Farjat-Pasos JL, Asslo G, et al. Impact of the antiplatelet strategy following patent foramen ovale percutaneous closure. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2023;9(7):601–7. DOI:10.1093/ehjcvp/pvad023
- Mas JL, Derex L, Guérin P, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale to prevent stroke recurrence in patients with otherwise unexplained ischaemic stroke: Expert consensus of the French Neurovascular Society and the French Society of Cardiology. *Arch Cardiovasc Dis.* 2019;112(8-9):532–42. DOI:10.1016/j.acvd.2019.06.002
- Wintzer-Wehekind J, Alperi A, Houde C, 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):1538–45. DOI:10.1016/j.amjcard.2019.01.043
- Noble S, Bonvini RE, Rigamonti F, 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

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.08.2024



OMNIDOCTOR.RU