
	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>		
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>			
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>		<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>		<i>1 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>			

1. Название отчета	Торакоскопическое эпикардальное клипирование ушка левого предсердия
2. Авторы (должность, специальность, научное звание)	Кусманова Арманай Магистр общественного здравоохранения Главный специалист Разбекова Мадина Магистр общественного здравоохранения Ведущий специалист
3. Заявитель	АО «Научно исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней», № 01-04-05/86 от 22.01.2021 года
4. Заявление по конфликту интересов	Конфликта интересов нет
5. Заявленные показания	I 48 Фибрилляция предсердий
6. Альтернативные методы /Компараторы, применяемые в РК/	8158 Эндоваскулярное закрытие дефекта межпредсердной перегородки окклюдером

Краткая информация о технологии

Фибрилляция предсердий (далее - ФП) – наиболее распространенное нарушение ритма сердца, являющееся причиной каждого пятого инсульта. При ФП до 90% всех тромбов образуются в ушке левого предсердия (далее - УЛП). Механическая изоляция УЛП достигается при помощи имплантации устройств, разработанных специально для ушка левого предсердия, которые препятствует попаданию образовавшихся тромбов в предсердие и в дальнейшем, в сосуды. Торакоскопическое эпикардальное клипирование ушка левого предсердия является одним из таких методов. Цель вмешательства – закрытие ушка левого предсердия с помощью самозакрывающегося внешнего зажима, состоящего из двух нитиноловых пружин, соединенных двумя параллельными титановыми стержнями, обтянутых трикотажным плетеным полиэстером.


	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>	
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>		
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>	<i>2 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>		

Резюме (результат экспертизы)

Результаты исследований показали, что торакоскопическое эпикардальное клипирование ушка левого предсердия является клинически эффективным, безопасным и многообещающим методом. По результатам относительно небольших наблюдательных исследований эффективность метода варьируется от 93,9% до 98%, по результатам единственного систематического обзора эффективность торакоскопического подхода составила - 95,3%. Долгосрочное наблюдение с помощью ЧПЭхоКГи КТА подтвердило стабильность устройств, полную окклюзию УЛП и отсутствие тромбоэмболических событий, связанных с фибрилляцией предсердий после торакоскопического клипирования УЛП. Однако, данные результаты должны быть подтверждены более крупными многоцентровыми исследованиями.

Прямых исследований, сравнивающих эпикардальное клипирование и эндокардиальную окклюзию, не было найдено. Данные, основанные на отдельных исследованиях по двум технологиям свидетельствуют о том, что эндокардиальная окклюзия имеет сопоставимый процент успеха: 93,4% - 95,1% согласно данным систематических обзоров и 91% - 98,5% согласно результатам когортных исследований. Однако, частота возникновения тромбов, связанных с имплантацией устройств (DRT) выше при применении окклюдеров (4%), чем при применении зажимов (2,5%). DRT после эндокардиальной окклюзии связано с 4–5-кратным увеличением ишемических событий, влияния DRT на ишемические события после эпикардального клипирования подтверждено не было. Показатели частоты неврологических событий (инсультов и/или транзиторных ишемических атак) (0,85/100 пациенто-лет vs 1,1/100 пациенто-лет), перикардиальных выпотов (3,55% vs 1%), 30-дневной частоты осложнений (5,4% vs 7%) была ниже при эпикардальном клипировании.

Проведенное клинико-экономическое исследование (модель Маркова) применения эпикардального клипирования в сравнении с существующим аналогом, эндокардиальной окклюзией в условиях здравоохранения РК показало, что пациенты после проведения эпикардального клипирования могут прожить более качественные 5 лет (3,76 QALY), чем пациенты после эндокардиальной окклюзии (2,81 QALY) с разницей в 0,95 QALY. Затраты на эпикардальное клипирование составили 3 082 940 KZT, а на эндокардиальную окклюзию 2 901 107 KZT. Показатель инкрементальной

	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>		
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>			
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>		<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>		<i>3 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>			


затрато-эффективности (ICUR) эпикардимального клипирования в сравнении с эндокардимальной окклюзией составил 191 146 KZT/QALY, что находится ниже предполагаемого порога готовности платить, 11 000 000 KZT за QALY (3 показателя ВВП). На основе данных исследований со средней продолжительностью наблюдения менее 5 лет предполагается затрато-эффективность технологии эпикардимального клипирования в сравнении с существующим аналогом эндокардимальной окклюзией в условиях здравоохранения Казахстана.

Согласно результатам анализа влияния на бюджет, было обнаружено, что при 100% переходе на эпикардимальное клипирование потребуется на 23% больше затрат (107 505 326 тенге) по сравнению со 100% сценарием применения эндокардимальной окклюзии. При 20%, 40%, 60% и 80% переходах на новую технологию нагрузка на бюджет увеличится на 5%, 9%, 14%, и 18% соответственно.

Список аббревиатур и сокращений

DRT – тромбы, связанные с имплантацией устройств (device related thrombus)
 АГ – артериальная гипертензия
 ВВП – валовый внутренний продукт
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 КТА – томографическая ангиография
 НИИКиВБ – Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней
 ПОАК – пероральные антикоагулянты
 США – Соединенные Штаты Америки
 ТИА – транзиторная ишемическая атака
 УЛП – ушко левого предсердия
 ФП – Фибрилляция предсердий
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 ЧПЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография

Цель отчета заключается в проведении оценки клинической эффективности, безопасности и экономической эффективности

	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>	
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>		
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>	<i>4 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>		

торакоскопического эпикардального клипирования ушка левого предсердия в сравнении с эндокардиальной окклюзией.

1. Описание проблемы

1.1. Описание заболевания (причины, факторы риска)

Фибрилляция предсердий (далее- ФП) – наиболее распространенное нарушение ритма сердца, являющееся причиной каждого пятого инсульта.¹

Точные **причины** возникновения ФП неизвестны, но чаще всего оно является результатом сопутствующих заболеваний сердца, таких как:

- высокое кровяное давление (гипертония);
- атеросклероз;
- заболевание клапанов сердца;
- врожденный порок сердца;
- кардиомиопатия;
- перикардит.²

ФП также может развиваться вследствие следующих медицинских заболеваний:

- гипертиреоз (повышенная активность щитовидной железы);
- пневмония;
- астма;
- хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ);
- рак лёгких;
- диабет 2 типа;
- тромбоэмболия легочных артерий;
- отравление угарным газом.³

Однако не все люди с ФП страдают вышеперечисленными состояниями. Данное заболевание может возникнуть у людей с хорошей физической формой без сопутствующих болезней.


Факторы, которые могут спровоцировать ФП:

- употребление чрезмерного количества алкоголя;
- избыточный вес;
- употребление большого количества кофеина, например, чая, кофе или энергетических напитков;

¹ Zimetbaum, P. (2017). Atrial Fibrillation. *Annals of Internal Medicine*, 166(5), ITC33. doi:10.7326/aitc201703070

² National Health Service. Atrial fibrillation - Causes. (2021). Retrieved 16 September 2021, from <https://www.nhs.uk/conditions/atrial-fibrillation/causes/>

³ National Health Service. Atrial fibrillation - Causes. (2021). Retrieved 16 September 2021, from <https://www.nhs.uk/conditions/atrial-fibrillation/causes/>

	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>		
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>			
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>		<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>		<i>5 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>			


- прием наркотических веществ, таких как амфетамин, кокаин и т.д.;
- курение.

Неблагоприятное влияние ФП или аритмии заключается в возможности развития грозных осложнений, среди которых лидируют тромбоэмболические, в частности инсульты. В связи с отсутствием механической систолы предсердий создаются условия для тромбообразования, особенно в полости ушка левого предсердия (далее-УЛП). По данным ряда работ, при ФП на фоне интактного митрального клапана, так называемой неклапанной ФП, до 90% всех тромбов возникает именно у УЛП.⁴

Ушко левого предсердия представляет собой слепо-заканчивающуюся структуру вытянутой формы, напоминающее палец, отходящий от левого предсердия. Внутренняя поверхность ушка отличается от внутренней поверхности левого предсердия наличием неровностей, трабекулярности.⁵ В эмбриональном развитии сердца УЛП является необходимой структурой. У взрослого человека оно играет меньшую роль и в некоторых случаях может быть удалено. УЛП также, как и левое предсердие заполняется кровью до времени диастолического расслабления сердца. При ФП, когда пропадают сокращения левого предсердия, ушко также перестает сокращаться. Сочетание анатомических особенностей ушка, таких как изогнутая форма, узкое основание и трабекулярность, с измененной внутрисердечной гемодинамикой приводит к тому, что в ушке начинают образовываться тромбы. В силу того, что полость ушка не ограничена от полости левого предсердия, тромбы беспрепятственно попадают в системный кровоток и становятся причинами системных эмболий, из которых самым тяжелым является инсульт. Такие кардиогенные инсульты протекают очень тяжело и нередко становятся причиной смерти или глубокой инвалидизации пациента. В связи с этим ушко левого предсердия называют самым смертоносным отростком человеческого организма. Таким образом, исключение УЛП было изучено как средство управления риском инсульта у пациентов с ФП.

⁴ Ellis, C. R., Aznaurov, S. G., Patel, N. J., Williams, J. R., Sandler, K. L., Hoff, S. J., ... Carr, J. J. (2017). *Angiographic Efficacy of the Atriclip Left Atrial Appendage Exclusion Device Placed by Minimally Invasive Thoracoscopic Approach*. JACC: Clinical Electrophysiology, 3(12), 1356–1365. doi:10.1016/j.jacep.2017.03.008

⁵ Ho, S. Y., Cabrera, J. A., & Sanchez-Quintana, D. (2012). *Left Atrial Anatomy Revisited*. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology, 5(1), 220–228. doi:10.1161/circep.111.962720

	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>		
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>			
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>		<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>		<i>6 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>			

1.2. Эпидемиологические данные (заболеваемость, распространенность и т.д.)

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее распространенных сердечных аритмий с общей частотой 1,5-2% процента от общей численности населения. Однако если рассматривать группу пациентов пожилого возраста, то заболеваемость значительно увеличивается и в возрасте старше 80 лет распространенность составляет 8-10%.⁶ По разным данным, ФП встречается у 60–70% больных, подвергшихся операциям на митральном клапане, примерно у 8–10% пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование и у 30% больных кардиомиопатиями.⁷

Самой значимой проблемой для пациентов с ФП является риск развития инсульта и системных тромбоэмболий. Вероятность возникновения ишемического инсульта увеличивается в 5 раз у пациентов с неклапанной ФП и 17 раз у пациентов с клапанной ФП.⁸ Инсульты, вызванные фибрилляцией предсердий, чаще других приводят к длительной недееспособности, инвалидности и смерти.


Согласно Lippi et. al. (2020) в течение 2017 года в базе данных было зарегистрировано 3046 новых случаев ФП во всем мире. Расчетный уровень заболеваемости на 2017 год (403 случая на миллион) был на 31% выше, чем соответствующий показатель в 1997 году. Распространенность ФП во всем мире составляет 37 574 миллиона случаев (0,51% мирового населения), что также увеличилось на 33% за последние 20 лет. Наибольшее бремя наблюдается в странах с высоким социально-демографическим индикатором, хотя самый большой рост за последнее время произошел в странах со средним социально-демографическим индикатором. Согласно прогнозам, к 2050 году бремя фибрилляции предсердий может увеличиться более чем на 60%. По оценкам, к 2050 году этим заболеванием будут страдать 6-12 миллионов человек в США и 17,9 миллионов человек в Европе к 2060 году.⁹

⁶ Zimetbaum, P. (2017). *Atrial Fibrillation. Annals of Internal Medicine*, 166(5), ITC33. doi:10.7326/aitc201703070

⁷ Wilke T., Groth A., Mueller S., Pfannkuche M., Verheyen F., Linder R. et al. (2013). Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace*.15 (4): 486–93. DOI: 10.1093/europace/eus333

⁸ Kupfer JM. (2014). The comparative effectiveness of left atrial appendage closure 245 for the prevention of cardioembolic strokes in atrial fibrillation. *J Cardiol* 246 Clin Res:1031. Ed2014.

⁹ Lippi, G., Sanchis-Gomar, F., & Cervellin, G. (2020). *Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. International Journal of Stroke*, 174749301989787. doi:10.1177/1747493019897870


	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>		
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>			
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>		<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>		<i>7 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>			

1.3. Современная ситуация в Казахстане (в мире)

В вестнике КазНМУ было опубликовано исследование, в котором ученые Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней и Казахстанского медицинского университета «ВШОЗ» изучили распространенность ФП среди взрослого населения г.Алматы и Алматинской области и основные факторы ее развития. В данном аналитическом, сквозном, кросс-секционном исследовании приняли участие 1575 респондентов, проживающее в пяти регионах Алматинской области (г. Алматы, г. Талгар, село Жандосово, село Панфилово, село Ушконыр). В результате фибрилляция была выявлена у 52 участников. Таким образом, распространенность ФП в обследованной популяции составила 3,3%. Полученные данные согласуются с данными полученными для стран Европы и несколько выше, чем для азиатских стран. В исследовании также было продемонстрировано увеличение распространенности ФП пропорционально возрасту: в возрастной категории старше 60 лет распространенность ФП была выше практически в 3 раза в сравнении с возрастной группой 50-59 лет и более чем в 9 раз в сравнении с лицами младше 30 лет. Основными факторами риска развития ФП были возраст, заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет 2 типа и избыточная масса тела. Полученные данные продемонстрировали наличие сахарного диабета (СД) у 25%, артериальной гипертензии (АГ) у 82%, ишемической болезни сердца (ИБС) у 67,3%, хронической сердечной недостаточности (ХСН) у 38,5% пациентов с ФП.¹⁰

Результаты одномоментного поперечного исследование были опубликованы в журнале Медицинского университета города Семей, в котором была изучена распространенность ФП и основные факторы риска, ассоциированные с ней у больных с АГ без перенесенного коронарного события в условиях первично медико-санитарной помощи (ПМСП). Выборка сформирована методом последовательного отбора из популяции пациентов, посетивших поликлиники ПМСП г. Актобе в период с января по сентябрь 2018 г. Из 1121 пациентов ФП была документирована у 53. Таким образом, распространенность ФП у больных АГ без клинических проявлений ИБС среди обследованной популяции составила 4,7% (95% ДИ: 3,60-6,10). Пациенты с ФП были старше пациентов без ФП в среднем на 5 лет (63 и 58 лет, соответственно; $p < 0,001$), имели большую массу тела (90,2 vs 78,2), чаще

¹⁰ Акпанова Д.М., Беркинбаев С.Ф., Оспанова Д.А., Мусагалиева А.Т. (2016). Распространенность и основные факторы риска развития фибрилляции предсердий. Вестник КазНМУ №2-2016.

	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>	
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>		
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>	<i>8 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>		

курили (36,9% vs 18,0%), чаще наблюдались с СД II типа (30,2% vs 12,1%), имели больший ИМТ (32,2 vs 29,2), большую окружность талии (100,9 vs 94,0 см) и выше рост (163 vs 162 см). Авторы пришли к выводу, что распространенность ФП у больных АГ высокая (4,7% для города Актобе). Такие факторы, как СД, возраст, курение, абдоминальное ожирение и высокий рост были значимо связаны с ФП.

Согласно информации, представленной в заявке, заболеваемость ФП в РК на 2016 год 146 826 случаев. Отсутствие эффекта от терапии 20 %. Потребность в клипировании 200 чел/год.¹¹

1.4. Описание технологии (описание, показания, противопоказания, срок эксплуатации, побочные явления, ожидаемый эффект от внедрения)

Эпикардальное клипирование позволяет выполнить закрытие УЛП одновременно с другими вмешательствами на открытом сердце или в качестве автономной (т. е. изолированной) торакоскопической процедуры аблации ФП.¹² В данном обзоре был изучен торакоскопический подход, как было заявлено в заявке.

Основной частью системы является самозакрывающийся внешний зажим (зажим Gillinov-Cosgrove™), доступный в различных размерах (35 мм, 40 мм, 45 мм и 50 мм), состоящий из двух нитиноловых пружин, соединенных двумя параллельными титановыми стержнями, обтянутых трикотажным плетеным полиэстером. Зажим или клипса соединена с инструментом-аппликатором, который освобождается после полного закрытия УЛП.¹³

¹¹ Заявка на проведение оценки технологии здравоохранения “Торакоскопическое эпикардальное клипирование ушка левого предсердия”. АО «Научно исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней»

¹² Toale, C., Fitzmaurice, G. J., Eaton, D., Lyne, J., & Redmond, K. C. (2019). Outcomes of left atrial appendage occlusion using the AtriClip device: a systematic review. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. doi:10.1093/icvts/ivz156

¹³ Rapid HTA report. Epicardial clip for the left atrial appendage closure.

https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_ReportDispositivi_2_documentoInglese_inglese_itemName_0_documentoENG.pdf


	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>		
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>			
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>		<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>		<i>9 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>			



Рисунок 1. Самозакрывающийся зажим для торакоскопического клипирования УЛП

- Всенаправленный зажим на +/- 30 градусов с шарнирной головкой и фиксатором.
- Функция быстрого расправления.
- Гибкий штوك длиной 25 см.¹⁴


Данная система состоит из предварительно установленного зажима на аппликатор (ready to use system), но для определения правильного размера необходим специальный гибкий калибровочный инструмент (предоставляется производителем). Оборудование, инструменты, расходные материалы и принадлежности, необходимые для процедуры, не отличаются от тех, что обычно доступны в операционной при проведении кардиоторакальных процедур.

Процедура проводится под общим наркозом торакоскопическим подходом. После позиционирования зажима на основание УЛП последняя отсоединяется от фиксирующих нитей (струн) системы доставки и закрепляется на УЛП за счет сближения титановых трубочек под воздействием нитиноловых пружин. Система доставки позволяет устройству передислоцироваться либо перегруппироваться для обеспечения оптимального захвата и установки на основании УЛП. Полное закрытие УЛП подтверждается чреспищеводной эхокардиографией (далее- ЧПЭхоКГ).

Средняя продолжительность пребывания в стационаре после торакоскопического клипирования – 5-7 дней.¹⁵ Прием антикоагулянтных препаратов после установки зажима не обязателен.

¹⁴ AtriClip PRO Device | Complete LAA Occlusion | AtriCure. (2021). Retrieved 19 September 2021, from <https://www.atricure.com/healthcare-professionals/therapies/LAAM/atriclip-exclusion-system/atriclip-pro-device>

¹⁵ Заявка на проведение оценки технологии здравоохранения «Торакоскопическое эпикардальное клипирование ушка левого предсердия». АО «Научно исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней»

	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>		
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>			
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>		<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>		<i>10 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>			

Показания:

- пациенты, которые не переносят или имеют противопоказания к антикоагуляции;
- пациенты, у которых соблюдение режима пероральной антикоагуляции может быть проблемой;
- пациенты, у которых наблюдаются тромбоэмболические явления, несмотря на антикоагулянтную терапию.¹⁶

Ожидаемый эффект

При выполнении клипирования ушка ЛП улучшится качество жизни пациентов, которым противопоказан прием антикоагулянтов. Впоследствии повысится отдаленная выживаемость данной категории пациентов, в связи с уменьшением риска развития инсультов. Вдобавок снизится риск развития тромбоэмболических осложнений и риск прогрессирования хронической сердечной недостаточности.¹⁷

1.5. История создания, различные модели /версии/ модификации.


Существующие на сегодняшний день подходы УЛП можно разделить на два типа:

- медикаментозная терапия;
- хирургическое вмешательство.

Традиционная тактика ведения пациентов с фибрилляцией предсердий – назначение постоянного приема антикоагулянтов (варфарина или новых оральных антикоагулянтов) для снижения риска инсульта и тромбоэмболических осложнений. Необходимость в их назначении определяется не столько формой ФП и частотой приступов, сколько наличием факторов риска развития инсульта согласно шкале CHA2DS2-VASc (показатель 2 или выше). Однако, обобщенные данные свидетельствуют о том, что из всех пациентов с ФП, которым назначается варфарин, не более 50-60%

¹⁶ Bedeir, K., Warriner, S., Kofsky, E., Gullett, C., & Ramlawi, B. (2019). Left Atrial Appendage Epicardial Clip (AtriClip): Essentials and Post-Procedure Management. *Journal of atrial fibrillation*, 11(6), 2087. <https://doi.org/10.4022/jafib.2087>

¹⁷ Bedeir, K., Warriner, S., Kofsky, E., Gullett, C., & Ramlawi, B. (2019). Left Atrial Appendage Epicardial Clip (AtriClip): Essentials and Post-Procedure Management. *Journal of atrial fibrillation*, 11(6), 2087. <https://doi.org/10.4022/jafib.2087>

	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>		
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>			
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>		<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>		<i>11 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>			

фактически его принимают, и только 60–70% из них поддерживают необходимый терапевтический диапазон гипокоагуляции.¹⁸ Это связано с трудностью подбора дозы варфарина ввиду узкого терапевтического интервала, снижением качества жизни больных из-за необходимости частого лабораторного контроля или мониторинга, соблюдением диеты и т. д. Самым значимым ограничением использования варфарина и антикоагулянтов в целом является повышенный риск геморрагических осложнений, которые в ряде случаев могут носить фатальный характер.¹⁹ Риск кровотечений увеличивается с возрастом, а также у пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как острый коронарный синдром, ангиопластика сосудов, перенесенные инсульты и т.д. Годовой риск подобных осложнений составляет около 1,8%.²⁰ Вдобавок ко всему вышеперечисленному, некоторые пациенты либо не переносят пероральные антикоагулянты, либо имеют противопоказания. Примерно 10% пациентов с ФП, которым может помочь антикоагулянтная терапия (оценка CHA2DS2-VASc 2 или более), имеют абсолютные противопоказания. Более высокий процент может иметь относительные противопоказания.²¹ Тем не менее, этой группе пациентов необходимо лечение, и альтернативным способом является хирургическое вмешательство, среди которых наибольший интерес приобретает метод эндоваскулярного вмешательства на УЛП. Главный принцип данного подхода заключается в механической изоляции ушка левого предсердия, как основной тромбогенной полости, из общего кровотока. Как правило, это достигается при помощи имплантации устройств, разработанных специально для ушка левого предсердия, которые препятствуют попаданию образовавшихся в ушке тромбов в предсердие и в дальнейшем, в сосуды.²² Все устройства, предназначенные для изоляции УЛП из кровотока, можно разделить на две большие категории:


¹⁸ Waldo, A. L., Becker, R. C., Tapson, V. F., & Colgan, K. J. (2005). Hospitalized Patients With Atrial Fibrillation and a High Risk of Stroke Are Not Being Provided With Adequate Anticoagulation. *Journal of the American College of Cardiology*, 46(9), 1729–1736. doi:10.1016/j.jacc.2005.06.077

¹⁹ Gladstone, D. J., Bui, E., Fang, J., Laupacis, A., Lindsay, M. P., Tu, J. V., Silver, F. L., & Kapral, M. K. (2009). Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke*, 40(1), 235–240.

²⁰ Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D., Yusuf, S., Eikelboom, J., Oldgren, J., Parekh, A., Pogue, J., Reilly, P. A., Themeles, E., Varrone, J., Wang, S., Alings, M., Xavier, D., Zhu, J., Diaz, R., Lewis, B. S., Darius, H., Diener, H. C., Joyner, C. D., Wallentin, L., ... RE-LY Steering Committee and Investigators (2009). Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*, 361(12), 1139–1151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>

²¹ Bedeir, K., Warriner, S., Kofsky, E., Gullett, C., & Ramlawi, B. (2019). Left Atrial Appendage Epicardial Clip (AtriClip): Essentials and Post-Procedure Management. *Journal of atrial fibrillation*, 11(6), 2087. <https://doi.org/10.4022/jafib.2087>

²² Ганеева, О. (2014). Оклюзия ушка левого предсердия при фибрилляции предсердий. *Патология Кровообращения И Кардиохирургия*, 4, 104–112.

	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>		
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>			
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>		<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>		<i>12 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>			

- Эпикардимальные устройства - применяются снаружи УЛП;
- Эндокардимальные устройства - расположены внутри УЛП.²³

Наиболее широко используемым эндокардимальным устройством являются окклюдеры. Обычно эндокардимальные устройства находятся в контакте с кровотоком, и по этой причине рекомендуется прием антикоагулянтных препаратов в течение 2-6 месяцев после имплантации эндокардимальных устройств, что делает этот вариант менее привлекательным для пациентов с абсолютными противопоказаниями к антикоагулянтам. Более того, в нескольких исследованиях зафиксировано частое неполное закрытие УЛП, варьирующееся от 36% до 60%.²⁴ Кроме того, установка эндокардимальных устройств затруднено у пациентов с аномальной морфологией УЛП. Данная проблема может быть решена с помощью эпикардимальных устройств.²⁵

Применение эпикардимальных устройств для окклюзии УЛП при операциях на открытом сердце было одобрено FDA в 2009 году. Конструкция зажимов для эпикардимального клипирования претерпела несколько модификаций и на сегодняшний день производитель разработал различные системы аппликаторов, в соответствии с показаниями к применению и по типам хирургического подхода:

- Стернотомический подход: зажимы, предназначенные для окклюзии УЛП под прямой визуализацией, в сочетании с другими открытыми кардиохирургическими операциями.
- Торакотомный/Торакоскопический подход: зажимы, предназначенные для окклюзии УЛП под прямой визуализацией в сочетании с другими открытыми кардиохирургическими операциями в рамках миниинвазивной процедуры.²⁶


Последние модели зажимов адаптированы для ее доставки через 12-миллиметровые торакопорты, что делает возможным выполнение с помощью

²³ Bedeir, K., Warriner, S., Kofsky, E., Gullett, C., & Ramlawi, B. (2019). Left Atrial Appendage Epicardial Clip (AtriClip): Essentials and Post-Procedure Management. *Journal of atrial fibrillation*, 11(6), 2087. <https://doi.org/10.4022/jafib.2087>

²⁴ Osmancik, P., Budera, P., Zdarska, J., Herman, D., Petr, R., Fojt, R., & Straka, Z. (2018). Residual echocardiographic and computed tomography findings after thoracoscopic occlusion of the left atrial appendage using the AtriClip PRO device. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, 26(6), 919–925. doi:10.1093/icvts/ivx427

²⁵ Bedeir, K., Warriner, S., Kofsky, E., Gullett, C., & Ramlawi, B. (2019). Left Atrial Appendage Epicardial Clip (AtriClip): Essentials and Post-Procedure Management. *Journal of atrial fibrillation*, 11(6), 2087. <https://doi.org/10.4022/jafib.2087>

²⁶ AtriCure. (2021). Retrieved 16 September 2021, from <https://www.atricure.com/solr-search/content?keys=atriclip>

	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>		
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>			
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>		<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>		<i>13 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>			

данного устройства полностью торакоскопические изоляции УЛП. Несколько новых особенностей торакоскопического зажима по сравнению с предыдущими, его длина, маневренность и система освобождения, позволяющее использование системы полностью торакоскопическим способом. Зажим имеет параллельные титановые поперечины, которые уравнивают усилие на тканевые трабекулы УЛП во время разворачивания, обеспечивая герметичность линии у основания отверстия УЛП.²⁷

1.6. Опыт использования в мире (какие производители).

В последнее десятилетие активно развивается способ клипирования ушка левого предсердия снаружи, уже выполнено более 100 тыс. операций эпикардального клипирования УЛП. В мире подобная технология используется в США, России, Нидерландах, Чехии, Италии и т.д.²⁸


1.7. Опыт использования в Казахстане

РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» (далее – ННЦРЗ), в связи производственной необходимостью в проведении оценки технологии здравоохранения в рамках реализации государственного задания «Методологическая поддержка реформирования здравоохранения» был направлен официальный запрос (от 23 июля 2021 года №1482) в НАО «Национальный научный кардиохирургический центр», АО «Национальный научный медицинский центр» и АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова» с просьбой предоставить информацию по применению методов закрытия ушка левого предсердия (эпикардальное клипирование, чрескожная имплантация окклюдеров, прошивание/иссечение) при неклапанной фибрилляции предсердий (МКБ-10 I48) с указанием количества проведенных процедур (в сочетании с другими операциями и без), видов и частоты послеоперационных осложнений и смертности для изучения опыта применения в Республике Казахстан.

Официальный ответ был получен от НАО «Национальный научный кардиохирургический центр» (от 26 августа 2021 года №02-03-7/1128), согласно которому чрескожная имплантация окклюдеров была проведена 3 раза

²⁷ Заявка на проведение оценки технологии здравоохранения “Торакоскопическое эпикардальное клипирование ушка левого предсердия”. АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней»

²⁸ Atricure annual report (2018). Retrieved 19 September 2021, from https://www.annualreports.com/HostedData/AnnualReportArchive/a/NASDAQ_ATRC_2018.pdf

	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>	
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>		
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>	<i>14 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>		

в период с 2018 по 2020 года (2018 – 1 операция; 2019 – 1 операция; 2020 – 1 операция).

Согласно информации, предоставленной в заявке, в Научно-исследовательском институте кардиологии и внутренних болезней (далее – НИИКиВБ) был проведен мастер класс (2 пациента) по эпикардиальному клипированию УЛП с помощью минимально инвазивного торакоскопического хирургического доступа с видео-ассистированием.

Специальное материально-техническое обеспечение для внедрения данной технологии не требуется. Оборудование, инструменты, расходные материалы и принадлежности, необходимые для процедуры, не отличаются от тех, что обычно доступны в операционной при проведении кардиоторакальных процедур.

2. Клинический обзор


3.1. Методы, стратегия поиска по клинической эффективности и безопасности

Для проведения систематического поиска использовались следующие ключевые слова: “thoracoscopic occlusion of the left atrial appendage”, “Atriclip”, “percutaneous occlusion of the left atrial appendage”, “Left Atrial Appendage Occlusion”.

Поиск проводился в базах данных PubMed, Cochrane Library, Google Scholar и clinicaltrials. При поиске в качестве ограничительных фильтров были использованы: опубликованные за последние 10 лет (с 2011 по 2020 гг.) и проведенные на человеке.

Таблица 1. Модель P.I.C.O

Population	Пациенты с ФП.
Intervention	Торакоскопическое эпикардиальное клипирование ушка левого предсердия.
Comparator	Эндокардиальное клипирование УЛП
Outcome	Клиническая эффективность и безопасность

	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>		
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>			
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>		<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>		<i>15 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>			

В итоге были отобраны исследования путем ограничительных фильтров, которые соответствуют вышеописанным критериям.

Базы данных: PubMed, Cochrane Library, Google Scholar и clinicaltrials.


Ключевые слова: “thoracoscopic occlusion of the left atrial appendage”, “Atriclip”, “percutaneous occlusion of the left atrial appendage”, “Left Atrial Appendage Occlusion”.



Рисунок 2. Стратегия поиска

3.2. Результаты по клинической эффективности и безопасности.

Чрескожные методы окклюзии УЛП являются многообещающей и жизнеспособной альтернативой пероральным антикоагулянтам (ПОАК). Рандомизированное исследование Holmes et. al. (2009) показало, что эндокардиальная окклюзия УЛП не уступает по эффективности, кроме того,

	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>	
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>		
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>	<i>16 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>		

может быть более безопасным подходом, чем варфарин при профилактике инсульта.²⁹ Эффективность данного подхода, а также преимущество эндокардиальной окклюзии перед ПОАК была доказана в рандомизированных исследованиях PROTECT-AF и PREVAIL.^{30,31} В этой связи правильным будет сравнить между собой два хирургических способа закрытия ушка: эндокардиальный и эпикардиальный.

Прямых исследований, сравнивающих торакоскопическое эпикардиальное клипирование УЛП и эндокардиальную окклюзию УЛП не было найдено. В связи с этим ниже приведены отдельные исследования по двум технологиям.


Торакоскопическое эпикардиальное клипирование УЛП

Единственный систематический обзор, который изучил результаты проведения эпикардиального клипирования у пациентов с ФП, был проведен в 2018 году и включал в себя 11 исследований с участием 922 пациентов. Всем пациентам устанавливался специальный зажим для закрытия ушка (410 пациентам клипса была установлена торакоскопически). Полная окклюзия УЛП была достигнута у 902 из 922 пациентов (97,8%, диапазон 93,9–100%). При объединенном анализе (one-pooled analysis) показатели успешности торакоскопической установки были 95,3% по сравнению с 99,2% для пациентов, которым были установлены зажимы с помощью открытой кардиохирургии. Более низкие показатели успеха при торакоскопической установке авторы одного из исследования Kurfirst et. al. (2017) связывают с процессом обучения. Тем не менее, как при торакоскопической, так и при открытой кардиохирургии был отмечен высокий успех процедуры. Побочных эффектов, связанных с устройством, обнаружено не было. Ни в одном из исследований не сообщалась о случаях кровотечения, причиной которых была бы установка зажима. Сообщаемая частота инсульта или транзиторной ишемической атаки после установки клипсы варьировалась от 0,2 до 1,5 на 100 пациенто-лет (в среднем 0,85/100 пациенто-лет. Четыреста семьдесят семь из

²⁹ Holmes, D. R., Reddy, V. Y., Turi, Z. G., Doshi, S. K., Sievert, H., Buchbinder, M., Mullin, C. M., Sick, P., & PROTECT AF Investigators (2009). Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*, 374(9689), 534–542. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61343-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61343-X)

³⁰ Reddy, V. Y., Sievert, H., Halperin, J., Doshi, S. K., Buchbinder, M., Neuzil, P., Huber, K., Whisenant, B., Kar, S., Swarup, V., Gordon, N., Holmes, D., & PROTECT AF Steering Committee and Investigators (2014). Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*, 312(19), 1988–1998. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.1519>

³¹ Holmes, D. R., Jr, Kar, S., Price, M. J., Whisenant, B., Sievert, H., Doshi, S. K., Huber, K., & Reddy, V. Y. (2014). Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.029>

	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>		
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>			
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>		<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>		<i>17 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>			


798 пациентов (59,7%) прекратили антикоагулянтную терапию при последующем наблюдении. Авторы пришли к заключению, что эпикардальное клипирование безопасный и эффективный метод при лечении пациентов с фибрилляцией предсердий, либо в качестве самостоятельной торакоскопической процедуры, либо в качестве дополнения пациентам с ФП, перенесших кардиохирургию.³²

Van Laar et. al. (2018) провели мультицентровое, когортное исследование в 4 реферальных центрах (Нидерланды и США) с февраля 2012 года по март 2016 года. Первичным результатом было полное закрытие УЛП (отсутствие остаточного потока <10 мм). Вторичные результаты: осложнения в течение 30 дней; совокупность ишемического инсульта, геморрагического инсульта или транзиторной ишемической атаки. Всего было прооперировано 222 пациента со средним возрастом 66,9 лет. Средний балл по шкале CHA2DS2-VASc составил $2,3 \pm 1,0$. Полное закрытие УЛП было достигнуто у 95,0% пациентов. Интраоперационных осложнений и осложнений, связанных с установкой зажима зафиксировано, не было. Общий показатель 30-дневной свободы от каких-либо осложнений (overall 30-day freedom from any complication rate) составил 96,4%. Однако возникшие осложнения (3,6%) не были напрямую связаны с установкой эпикардального зажима. Отсутствие цереброваскулярных событий после операции составило 99,1% после медианы наблюдения в течение 20 месяцев (межквартильный диапазон: от 14 до 25 месяцев; 369 пациенто-лет наблюдения), а общая выживаемость - 98,6%. Наблюдаемая частота цереброваскулярных событий после клипирования УЛП была низкой, 0,5 на 100 пациенто-лет. Авторы пришли к выводу, что эпикардальное клипирование УЛП при проведении торакоскопической абляции является выполнимым и безопасным методом закрытия УЛП среди пациентов с ФП. Более низкая, чем ожидалось, частота цереброваскулярных событий после развертывания, вероятно, была не только из-за полного закрытия УЛП, но также из-за приема пероральных антикоагулянтов и контроля ритма.³³

Эффективность клипирование УЛП также была изучена Ellis et. al. в 2017 году. Данное исследование включала в себя 81 пациента, которые перенесли торакоскопическое клипирование УЛП и наблюдались в

³² Toale, C., Fitzmaurice, G. J., Eaton, D., Lyne, J., & Redmond, K. C. (2019). Outcomes of left atrial appendage occlusion using the AtriClip device: a systematic review. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. doi:10.1093/icvts/ivz156


³³ Van Laar, C., Verberkmoes, N. J., van Es, H. W., Lewalter, T., Dunnington, G., Stark, S., ... van Putte, B. P. (2018). Thoracoscopic Left Atrial Appendage Clipping. *JACC: Clinical Electrophysiology*, 4(7), 893–901. doi:10.1016/j.jacep.2018.03.009

	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>		
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>			
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>		<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>		<i>18 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>			

Медицинском центре Университета Вандербильта с 13 июня 2011 г. по 6 октября 2015 г. В общей сложности 65 пациента дали информированное согласие для участия в исследовании. Впоследствии чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ) или томографическая ангиография (КТА) была использована для оценки эффективности эпикардального закрытия УЛП. Таким образом, полное закрытие УЛП (определяемое полным исключением УЛП без открытых трабекул и зажимом в пределах 1 см от левой огибающей артерии) было обнаружено у 61 из 65 пациентов (93,9%). Было выявлено 4 случая неполного закрытия УЛП (6,2%): 2 зажима были установлены слишком дистально, оставив большую культю с открытыми трабекулами; 2 зажима не были установлены на вторичную долю УЛП. Никаких серьезных осложнений не было связано с установкой эпикардального зажима. Наблюдение за 183 пациенто-годами выявило 1 инсульт у пациента с полным закрытием УЛП и отсутствием тромба (гипертоническое нарушение мозгового кровообращения). Авторы пришли к заключению, что ангиографическая эффективность эпикардального закрытия УЛП, установленного торакоскопическим путем, высока (93,9%), а также подчеркнули необходимость подтверждения полной окклюзии УЛП до прекращения системной антикоагуляции.³⁴

Kurfirst et. al. (2017) исследовали 101 пациента (1873 пациенто-месяца), которым в период с июля 2012 года по сентябрь 2015 года была выполнена операция эпикардального клипирования на сердце в отделении кардиохирургии больницы Ческе-Будеевице, Чехия. Специальный зажим был имплантирован с помощью торакоскопического, торакотомического или стернотомического подхода (в большинстве случаев с помощью торакоскопического доступа). Средний период наблюдения - 18 ± 11 месяцев или 1873 пациенто-месяца. Периоперационная имплантация зажима была достигнута у 98% пациентов. Долгосрочное наблюдение ЧПЭхоКГ и КТА подтвердило стабильность зажима, полную окклюзию УЛП и отсутствие каких-либо тромбоэмболических событий, связанных с фибрилляцией предсердий. В течение послеоперационного периода у 6,9% пациентов наблюдались случаи кровотечения, но ни один из этих случаев не был связан с процедурой имплантации зажима. В течение длительного периода наблюдения у 4 пациентов возникли переходящие ишемические атаки. Из

³⁴ Ellis, C. R., Aznaurov, S. G., Patel, N. J., Williams, J. R., Sandler, K. L., Hoff, S. J., ... Carr, J. J. (2017). *Angiographic Efficacy of the Atriclip Left Atrial Appendage Exclusion Device Placed by Minimally Invasive Thoracoscopic Approach*. JACC: Clinical Electrophysiology, 3(12), 1356–1365. doi:10.1016/j.jacep.2017.03.008

	РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан		
Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения			
Отдел оценки и анализа технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>		<i>Страница</i>
	№394 от 29.11.2021		19 из 43
Отчет оценки технологии здравоохранения			


анализа доступных медицинских карт данных пациентов (результаты ТEE или компьютерной томографии) тромбов в левом предсердии или на эндокардиальной стороне закрытого УЛП не было обнаружено. Случаи цереброваскулярного приступа не наблюдались ни у одного из пациентов. Авторы пришли к заключению, что эпикардиальное клипирование является целесообразной и безопасным оперативным вмешательством с высокой степенью успеха. Долгосрочное наблюдение подтвердило стабильность клипсы, полную окклюзию УЛП и отсутствие тромбоэмболических событий, связанных с ФП. Однако авторы исследования заявляют, что эти результаты должны быть подтверждены более крупным многоцентровым исследованием.³⁵

Kurfir et. al. (2017) продолжили свое исследование и опубликовали вторую статью с большим количеством участников и с более длительным периодом наблюдения. Количество пациентов увеличилось с 101 до 155, а время наблюдения достигло $25,2 \pm 13,4$ месяцев. Клипса была имплантирована 77 пациентам после стернотомии или торакотомии и 78 пациентам после торакоскопии. Впоследствии периоперационный успех имплантации клипсы был достигнут у 98% пациентов. У троих пациентов образовались остаточные культы 18мм, 15мм и 14мм. Эти пациенты были прооперированы торакоскопически, и две операции были проведены одними из первых. По этой причине, образование остаточных культ авторы связывают с процессом обучения. Случаи кровотечения наблюдались у 10 пациентов (6,4%), которые не были связаны с установкой клипсы. Во время госпитализации и периода наблюдения, состоящего из 2422 пациенто-месяцев, у 4 пациентов с сердечной недостаточностью возникли транзиторные ишемические атаки, а у 2 пациентов - цереброваскулярный приступ. В целом авторы подтвердили заключение, которые сделали в первой опубликованной статье, согласно которому эпикардиальное клипирование является целесообразной и безопасным методом для окклюзии УЛП с высокой степенью успеха.³⁶

В проспективном наблюдательном (обсервационном) исследовании Osmancik et. al. (2018) приняли участие 40 пациентов, которым была проведена окклюзия УЛП с мая 2015 года по апрель 2017 года, а средняя продолжительность госпитализации составила $7,7 \pm 5,1$ дня. Контрольная

³⁵ Kurfir, V., Mokráček, A., Čanádiová, J., Frána, R., & Zeman, P. (2017). Epicardial clip occlusion of the left atrial appendage during cardiac surgery provides optimal surgical results and long-term stability. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 25(1), 37–40. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivx065>

³⁶ Kurfir, V., Mokráček, A., Čanádiová, J., Bulava, A., & Pešl, L. (2017). Effectivity of left atrial appendage occlusion with AtriClip in 155 consecutive patients – Single center study. *Cor et Vasa*, 59(4), e376–e380. doi:10.1016/j.crvasa.2017.05.015


	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>		
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>			
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>		<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>		<i>20 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>			

ЧПЭхоКГ была выполнена в конце процедуры, через 2–5 дней и 2–3 месяца после процедуры. Средний период наблюдения составил $363,2 \pm 205,1$ дня. Частота успеха окклюзии УЛП через 2–5 дней после операции, составила 97,5%. Только у 1 (2,5%) пациента обнаружилась неокклюзированная УЛП из-за неправильного положения зажима, что привело к образованию остаточной культи. Во время последующих наблюдений у данного пациента был обнаружен тромб (2,5%). Глубина культи - $12,9 \pm 5,9$ мм, площадь - $2,2 \pm 1,1$ см², объем - $3,6 \pm 1,9$ мл (все данные представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение). В литературе остаточная культа <10 мм обычно считается успешной окклюзией. Однако ни в одном исследовании не было показано, что культа глубиной более 10 мм была связана с повышенным риском инсульта, и, кроме того, не было опубликовано ни одной предлагаемой методики измерения глубины культи. За весь период наблюдения ($363,2 \pm 205,1$ дня) инсультов или других системных кардиоэмболических событий зарегистрировано не было. Из 27 пациентов, находившихся под наблюдением более 6 месяцев, ОАК был отменен у 19 (70%). Что касается осложнений, 2 пациентам потребовалось дополнительное хирургическое вмешательство из-за кровотечения. В обоих случаях источником кровотечения был разрез грудной стенки слева (т.е. кровотечение оценивалось как связанное с процедурой). Не было отмечено никаких кровотечений, связанных непосредственно с имплантацией зажима, таких как кровотечения из-за разрыва ЛП или УЛП. В целом эффективность эпикардиального клипирования, торакоскопическим способом была сопоставимо с эффективностью, полученной во время операции на открытом сердце. Авторы пришли к заключению, что торакоскопическое клипирование УЛП клинически безопасная процедура с высокой эффективностью, которая может быть связана с наличием небольшого остаточного мешочка после окклюзии.³⁷

Побочные эффекты

Эпикардиальное клипирование может быть причиной перикардиальных выпотов (далее- ПВ). Первоначальные европейские и американские отчеты о целесообразности и безопасности имплантации специального зажима для эпикардиального клипирования не обнаружили случаев ПВ среди 104 пациентов. Однако, последующий опыт показал возникновение ПВ

³⁷ Osmancik, P., Budera, P., Zdarska, J., Herman, D., Petr, R., Fojt, R., & Straka, Z. (2018). Residual echocardiographic and computed tomography findings after thoracoscopic occlusion of the left atrial appendage using the AtriClip PRO device. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, 26(6), 919–925. doi:10.1093/icvts/ivx427

	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>		
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>			
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>		<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>		<i>21 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>			

приблизительно у 1% пациентов, что редко имеет клинические последствия.^{38,39} Накопление жидкости в перикардальном мешке трудно предсказать, и обычно оно связано с перегрузкой сердца объемом, перикардитом или и тем, и другим. Теоретически, клипирование УЛП может усилить перегрузку сердца объемом за счет внезапного снижения уровня предсердного натрийуретического пептида (ANP) в сыворотке крови, который в основном выделяется из придатков предсердий. Помимо перегрузки объемом, перикардит может быть еще одной причиной ПВ, хотя и менее распространенной.

Тахикардия также является одним из побочных явлений при клипировании. Однако предсердные тахикардии часто возникают после кардиохирургических вмешательств, и конкретную роль установки зажима трудно определить. Трепетание предсердий может быть связан с рядом послеоперационных факторов, не связанных с клипированием, включая возбудимость миокарда, системную воспалительную реакцию, а также объемные и электролитные нарушения. Все эти факторы обычно нормализуются в раннем послеоперационном периоде.

Дисфункция дыхания, проявляющаяся гипоксией после торакоскопического клипирования, обычно связана с ателектазом после вентилиации одного легкого и лечится в рамках стандартного подхода.


В основном потенциально неблагоприятные события после эпикардального клипирования незначительны и с редкими клиническими последствиями.⁴⁰ Миниинвазивное вмешательство, к которому относится торакоскопическое клипирование УЛП считается безопасным методом окклюзии УЛП среди пациентов с ФП.

Таким образом, торакоскопическое эпикардальное клипирование является безопасным и эффективным методом закрытия УЛП при лечении пациентов с ФП. Эффективность торакоскопического подхода составляет 95,3% согласно результатам систематического обзора и 93,9%–98% согласно данным небольших наблюдательных исследований. Сообщаемая частота инсульта или ТИА после установки зажима варьировалась от 0,2 до 1,5/100 пациенто-лет. Общий показатель отсутствия осложнений в течение 30-дней –

³⁸ Salzberg SP, Plass A, Emmert MY, Desbiolles L, Alkadhi H, Grünenfelder J, Genoni M. (2010). Left atrial appendage clip occlusion: early clinical results. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 139 (5):1269–74. 13. Ailawadi G, Gerdisch Marc W, Harvey RiL, Hooker R L, Damiano RJ,

³⁹ Salamon T, Mack MJ. (2011). Exclusion of the left atrial appendage with a novel device: early results of a multicenter trial. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 142 (5):1002–9, 1009.e1

⁴⁰ Bedeir, K., Warriner, S., Kofsky, E., Gullett, C., & Ramlawi, B. (2019). Left Atrial Appendage Epicardial Clip (AtriClip): Essentials and Post-Procedure Management. *Journal of atrial fibrillation*, 11(6), 2087. <https://doi.org/10.4022/jafib.2087>

	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>		
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>			
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>		<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>		<i>22 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>			


96,4%. Однако возникшие осложнения (3,6%) не были напрямую связаны с установкой эпикардального зажима. В течение послеоперационного периода у 6,9% пациентов наблюдались случаи кровотечения, которые также не были связаны с процедурой имплантации зажима. Долгосрочное наблюдение ЧПЭхоКГи КТА подтвердило стабильность устройств, полную окклюзию УЛП и отсутствие каких-либо тромбоэмболических событий, связанных с фибрилляцией предсердий. В итоге около 59,7% пациентов смогли прекратить антикоагулянтную терапию при последующем наблюдении.

Эндокардиальная окклюзия УЛП

В систематическом обзоре Bajaj et al (2014) изучили эффективность эндокардиальной окклюзии у пациентов с неклапанной ФП при профилактике инсульта. Обзор включал в себя 17 исследований (n=1107) с продолжительностью наблюдения 1586,4 пациенто-лет. Фактический успех процедуры составил 95,1% (1 052 пациента из 1 107). Скорректированная частота инсульта - 0,7/100 пациенто-лет (95% ДИ: от 0,3 до 1,1/100), частота транзиторных ишемических атак - 0,5/100 пациенто лет (95% ДИ: от 0,1 до 1,8/100), а суммарная частота неврологических событий (инсультов и/или транзиторных ишемических атак) - 1,1/100 пациенто-лет (95% ДИ: от 0,6 до 1,6/100). Сосудистые осложнения в месте доступа и выпот в перикард были наиболее часто наблюдаемыми процедурными осложнениями с частотой 8,6% (95% ДИ: 6,3–11,7%) и 4,3% (95% ДИ: 3,1–5,9%), соответственно.⁴¹

Мета-анализ Xu et al (2016) также изучил эффективность эндокардиальной окклюзии у пациентов с ФП. Мета-анализ включал в себя 25 исследований (2РКИ, остальные когортные) с участием 2779 пациента. Успех процедуры был отмечен у 2611 пациента из 2779 (94,0%). Скорректированный процент эффективности составил 93,4%. Скорректированная частота инсульта - 1,2/100 пациенто-лет (95% ДИ, 0,9–1,6/100). Частота ишемического и геморрагического инсульта составляла 1,1 / 100 пациенто-лет (95%ДИ, 0,8–1,4/100) и 0,2/100 пациенто-лет (95%ДИ, 0,1-0,3/100), соответственно. Суммарная частота неврологических событий (инсульт или транзиторные ишемические атаки, системная эмболия или сердечно-сосудистая смерть) - 2,7/100 пациенто-лет (95% ДИ, 1,9–3,4/100). Обильное кровотечение и выпот в перикард были наиболее часто наблюдаемыми нежелательными явлениями

⁴¹ Bajaj, N. S., Parashar, A., Agarwal, S., Sodhi, N., Poddar, K. L., Garg, A., ... Kapadia, S. R. (2014). Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion for Stroke Prophylaxis in Nonvalvular Atrial Fibrillation. JACC: Cardiovascular Interventions, 7(3), 296–304. doi:10.1016/j.jcin.2013.11.010

	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>		
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>			
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>		<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>		<i>23 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>			

с частотой 2,6% (95% ДИ, 1,5–3,6%) и 2,5% (95% ДИ, 1,8–3,2%), соответственно.⁴² В целом, 30-дневная частота осложнений при эндокардиальной окклюзии варьируется от 5,3% до 8,7% (в среднем 7%).⁴³

Однако, несмотря на выше-представленный высокий показатель успешности эндокардиальной окклюзии, данная операция связана с частым тромбообразованием. В частности, первые 45 дней после имплантации являются критическим периодом.⁴⁴ Согласно исследованию Fauchier et al (2018) частота возникновения тромбов, связанных с имплантацией эндокардиальных устройств (DRT- device related thrombus), достигает около 7,2%.⁴⁵ Предположительной причиной является прямой контакт устройства с кровообращением. Alkhouli et al (2018) также провели систематический обзор для оценки частоты и клинических последствий тромба после эндокардиальной окклюзии УЛП.⁴⁶ В обзор были включены 66 исследований с участием 12,033 пациента. В результате DRT было обнаружено в 3,8% случаях (351 пациента из 10 154). Процент выявления тромбов варьировался в зависимости от периода проведения контрольного обследования: в течение 90 дней - 42%, от 90 до 365 дней - 57% и через 365 дня – 1%. Объединенная частота ишемических событий составила 13,2% (37/280) для пациентов с DRT и 3,8% (285/7399) для пациентов без DRT (OR 5,27, 95%ДИ от 3,66 до 7,59, $p < 0,001$, I² 0). Большинство ишемических событий в группе DRT были инсультами (86%). Основные выводы настоящего анализа заключаются в следующем: 1) DRT встречается не менее чем у 4% пациентов после эндокардиальной окклюзии, подавляющее большинство из которых были обнаружены в течение или через 6 месяцев; 2) DRT связана с 4-5-кратным увеличением ишемических событий; 3) хотя определенные клинические и процедурные факторы предсказывали возникновение DRT в отдельных исследованиях, в данном мета- анализе не было выявлено никаких конкретных предикторов; и 4) краткосрочная антикоагулянтная терапия эффективна в


⁴² Xu, H., Xie, X., Wang, B., Ma, S., & Wang, F. (2016). Efficacy and Safety of Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion for Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Meta-analysis of Contemporary Studies. *Heart, Lung and Circulation*, 25(11), 1107–1117. doi:10.1016/j.hlc.2016.03.016

⁴³ Van Laar, C., Verberkmoes, N. J., van Es, H. W., Lewalter, T., Dunnington, G., Stark, S., ... van Putte, B. P. (2018). Thoracoscopic Left Atrial Appendage Clipping. *JACC: Clinical Electrophysiology*, 4(7), 893–901. doi:10.1016/j.jacep.2018.03.009

⁴⁴ Reddy, V. Y., Gibson, D. N., Kar, S., O'Neill, W., Doshi, S. K., Horton, R. P., Buchbinder, M., Gordon, N. T., & Holmes, D. R. (2017). Post-Approval U.S. Experience With Left Atrial Appendage Closure for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(3), 253–261. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.010>

⁴⁵ Fauchier L, Cinaud A, Brigadeau F, Lepillier A, Pierre B, Abbey S, Fatemi M, Franceschi F, Guedeney P, Jacon P, Paziaud O, Venier S, Deharo JC, Gras D, Klug D, Mansourati J, Montalescot G, Piot O, Defaye PJ *Am Coll Cardiol*. 2018 Apr 10; 71(14):1528-1536.

⁴⁶ Alkhouli, M., Busu, T., Shah, K., Osman, M., Alqahtani, F., & Raybuck, B. (2018). Incidence and Clinical Impact of Device-Related Thrombus Following Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion: A Meta-Analysis. *JACC. Clinical electrophysiology*, 4(12), 1629–1637.

	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>	
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>		
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>	<i>24 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>		

большинстве случаев (97%) при лечении DRT с помощью низкомолекулярного гепарина (21%) или ПОАК с варфарином (65%).

Схожий процент DRT (3,9%) был получен в ходе систематического обзора Lempereur et al (2017).⁴⁷ Устранение тромба было достигнуто в 95,0% случаев (100% при использовании низкомолекулярного гепарина и 89,5% при использовании ПОАК). Лечение состояло из низкомолекулярного гепарина в 45,5% случаях и из пероральной антикоагуляции или других методов лечения в 54,5%. Данные показатели указывают на важность применения антикоагулянтов при эндокардиальной окклюзии. В основном после эндокардиальной окклюзии пациентам рекомендуется прием ПОАК в течение 6 месяцев. После полной эндотелизации/имплантации устройства (отсутствие утечек вокруг устройства более 5мм) предварительно через 6 месяцев прием антикоагулянтов прекращается, и пациентам рекомендуется начинать прием аспирина на неопределенный срок. Однако у некоторых пациентов эндотелизация может занять больше времени, следовательно, у них может развиваться тромб или DRT после прекращения антикоагуляции.⁴⁸

Эндокардиальная окклюзия является эффективным способом закрытия УЛП у пациентов с ФП. Эффективность подхода варьируется от 93,4% до 95,1% согласно данным систематических обзоров и от 91% до 98,5% согласно результатам когортных исследований. Тем не менее несмотря на высокий показатель успешности, эндокардиальная окклюзия связана с частым тромбообразованием (3,8%) из-за прямого контакта окклюдера с кровообращением. Подобные НЯ увеличивают частоту возникновения ишемических событий в 4-5кратно. В целом частота инсульта и/или ТИА при эндокардиальной окклюзии – 1,1/100 пациенто-лет, общая частота неврологических событий, таких как инсульт, ТИА, системная эмболия, сердечно-сосудистая смерть - 2,7/100 пациенто-лет. Успешное устранение тромба была достигнута в 96% случаях с помощью гепарина или ПОАК, что указывает на важность приема ПОАК после эндокардиальной окклюзии.

Результаты непрямого сравнения торакоскопического эпикардиального клипирования УЛП и эндокардиальной окклюзии УЛП представлены в Таблице 2.

⁴⁷ Lempereur, M., Aminian, A., Freixa, X., Gafoor, S., Kefer, J., Tzikas, A., Legrand, V., & Saw, J. (2017). Device-associated thrombus formation after left atrial appendage occlusion: A systematic review of events reported with the Watchman, the Amplatzer Cardiac Plug and the Amulet. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*, 90(5), E111–E121. <https://doi.org/10.1002/ccd.26903>

⁴⁸ Sharma, S. P., Park, P., & Lakkireddy, D. (2018). Left Atrial Appendages Occlusion: Current Status and Prospective. *Korean circulation journal*, 48(8), 692–704. <https://doi.org/10.4070/kcj.2018.0231>


	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>		
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>			
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>		<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>		<i>25 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>			

Таблица 2. Результаты непрямого сравнения двух технологий.

	Торакоскопическое эпикардальное клипирование УЛП	Эндокардиальная окклюзия УЛП
Клиническая эффективность (систематический обзор)	95,3%	94,3%
Клиническая эффективность (наблюдательные исследования)	93,9-98,0%	91-98,5%
Тромбы, связанные с имплантацией устройств (DRT)	2,5%	4%
30 — дневная частота осложнений	3,6%	7%
Частота неврологических событий (инсультов и/или транзиторных ишемических атак)	1,1/100 пациенто лет	0,85/100 пациенто лет
Перикардальный выпот	1%	3,55%


4. Экономический обзор

4.1. Методы, стратегия поиска по экономической эффективности

Для проведения систематического поиска использовались следующие ключевые слова: “left atrial appendage closure” AND “epicardial” AND “cost-effectiveness” OR “cost-utility” OR “cost”.

Поиск проводился в базах данных PubMed, Cochrane Library и Google Scholar. При поиске в качестве ограничительных фильтров были использованы следующие факторы: опубликованные за период с 2011 по 2021 годы и проведенные на человеке.

4.2. Результаты по экономической эффективности (опубликованные экономические оценки, экономические расчеты с учетом данных Казахстана, стоимость существующих методов в Казахстане).

	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>		
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>			
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>		<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>		<i>26 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>			

В аналогичном исследовании⁴⁹ метод эндокардиальной окклюзии в сравнении с антикоагулянтами (варфарин и новые оральные антикоагулянты) был оценен как затратно-эффективный в 20-летнем временном горизонте. У пациентов с эндокардиальной окклюзией предполагалась большее количество лет с поправкой на качество (на 0,6 QALY), чем у пациентов на пожизненной фармакотерапии антикоагулянтами. Значение ICER находилось на границе порога готовности платить, 48 674 \$/QALY (ПГП 50 000 \$/QALY) через 7 лет после проведения операции. Более того, к 10 году после операции хирургическая изоляция УЛП доминировала в обоих показателях, количестве лет с поправкой на качество и затратах, в сравнении с терапией антикоагулянтами. Авторы пришли к выводу, что даже с учетом исходной высокой стоимости операции, хирургический метод предполагает затратно-эффективность в более длительном временном горизонте (от 7 лет и дольше) для пациентов, кому необходима альтернатива фармакотерапии. Однако, данные были экстраполированы на основе исследований с 5-летним наблюдением, что может ограничивать долгосрочные прогнозы хирургического вмешательства УЛП.


Опубликованных исследований по технологии эпикардиального клипирования УЛП обнаружено не было, так же, как и экономических расчетов с учетом данных Казахстана. Согласно тарифам 2021 года, стоимость проведения альтернативного хирургического метода – эндокардиальной окклюзии – составляет 2 358 951 тенге (Эндоваскулярное закрытие дефекта межпредсердной перегородки окклюдером).⁵⁰

5. Важность для системы здравоохранения (психологические, социальные и этические аспекты; организационные и профессиональные последствия; экономические последствия: последствия для ресурсов, анализ влияния на бюджет)

В связи с необходимостью введения альтернативного метода лечения пациентов с противопоказаниями к антикоагулянтной терапии и осложнениям существующего хирургического вмешательства, эндокардиальной окклюзии,

⁴⁹ Reddy, V. Y., Akehurst, R. L., Gavaghan, M. B., Amorosi, S. L., & Holmes Jr, D. R. (2019). Cost-Effectiveness of Left Atrial Appendage Closure for Stroke Reduction in Atrial Fibrillation: Analysis of Pooled, 5-Year, Long-Term Data. *Journal of the American Heart Association*, 8(13), e011577.

⁵⁰ Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 7 сентября 2021 года № КР ДСМ -97 "Об утверждении тарифов на медицинские услуги, предоставляемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования". <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100024291#z6>

	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>	
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>		
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>	<i>27 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>		


технология эпикардиального клипирования может создать больше предпосылок для более качественной жизни с контролируемым риском возникновения инсульта и летальности. Однако, введение торакоскопического эпикардиального клипирования может потребовать больше экономических ресурсов ввиду исходной повышенной стоимости. Тем не менее, в следующей части будет рассмотрена затратно-эффективность введения эпикардиального клипирования в сравнении с существующим в Казахстане аналогом, эндокардиальной окклюзией, для более обширных выводов об экономической целесообразности применения нового метода.

Был проведен анализ влияния на бюджет при разных сценариях применения технологий-компараторов. Согласно данным Заявителя, годовая потребность в изолировании ушка предсердия 200 человек, а заявленная стоимость эпикардиального клипирования 2 896 477 тенге (в соответствии с тарифами на лекарственные средства и медицинские изделия⁵¹). Тариф проведения эндокардиальной окклюзии на 3 квартал 2021 года составляет 2 358 951 тенге. Были учтены следующие сценарии:

- Эпикардиальное клипирование-0%, эндокардиальная окклюзия 100%
- Эпикардиальное клипирование-20%, эндокардиальная окклюзия 80%
- Эпикардиальное клипирование-40%, эндокардиальная окклюзия 60%
- Эпикардиальное клипирование-60%, эндокардиальная окклюзия 40%
- Эпикардиальное клипирование-80%, эндокардиальная окклюзия 20%
- Эпикардиальное клипирование-100%, эндокардиальная окклюзия 0%

В итоге, было обнаружено (Рисунок 3), что при 100% переходе на эпикардиальное клипирование потребуется на 23% больше затрат (107 505 326 тенге) по сравнению со 100% сценарием применения эндокардиальной окклюзии. При 20%, 40%, 60% и 80% переходах на новую технологию нагрузка на бюджет увеличится на 5%, 9%, 14%, и 18% соответственно.

⁵¹ Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 5 августа 2021 года № ҚР ДСМ -77 «Об утверждении предельных цен на торговое наименование лекарственных средств и медицинских изделий в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и (или) в системе обязательного социального медицинского страхования». <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100023886>

	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>		
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>			
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>		<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>		<i>28 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>			

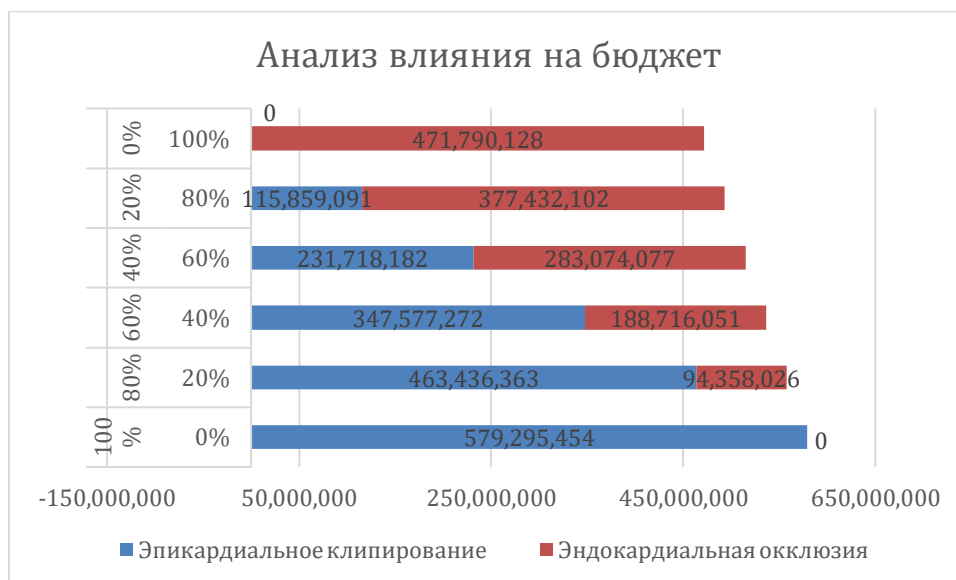



Рисунок 3. Анализ влияния на бюджет.

Экономическая оценка.

Методы.

Была разработана модель Маркова (Рисунок 4) для симуляции хирургического лечения пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердия с показанием на механическую изоляцию УЛП в Казахстане. В модели пациентам применялась одна из двух технологий (эпикардальное клипирование и эндокардиальная окклюзия), далее учитывались пять сценариев событий после операции: здоровые, ишемический инсульт, геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА) и смерть.

	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>	
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>		
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>	<i>29 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>		

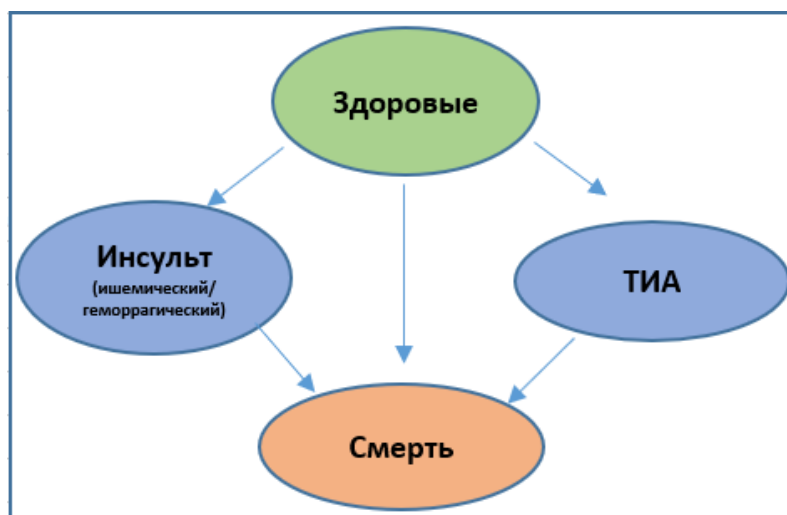


Рисунок 4. Модель Маркова.

Из-за ограниченного количества исследований с длительным наблюдением после операции (не более 2,5–3 лет в среднем) был выбран 5-летний временной горизонт. Ставка дисконтирования – 3%. Длительность цикла – 1 месяц.

Клинико-экономический анализ был осуществлен с позиции системы здравоохранения Республики Казахстан. Все вычисления и построение модели были произведены на программе Microsoft Office Excel 2016.

Вероятности перехода.

Вероятности перехода были получены из исследований⁵²⁻⁵³ уровня доказательности С для объективной оценки методов изоляции УЛП, основываясь на схожих исходных клинических и социо-демографических показателей пациентов (Таблица 2).

⁵² van Laar, C., Verberkmoes, N. J., van Es, H. W., Lewalter, T., Dunnington, G., Stark, S., ... & van Putte, B. P. (2018). Thoracoscopic left atrial appendage clipping: a multicenter cohort analysis. JACC: Clinical Electrophysiology, 4(7), 893-901.

⁵³ Kleinecke, C., Yu, J., Neef, P., Buffle, E., de Marchi, S., Fuerholz, M., ... & Gloekler, S. (2020). Clinical outcomes of Watchman vs. Amplatzer occluders for left atrial appendage closure (WATCH at LAAC). EP Europace, 22(6), 916-923.


	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>		
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>			
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>		<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>		<i>30 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>			

Таблица 3. Сравнительная характеристика исследований эпикардимального клипирования и эндокардимальной окклюзии.⁴¹⁻⁴²

Показатель	Эпикардимальное клипирование ⁴³	Эндокардимальная окклюзия ⁴⁴
Средний возраст	70,7 лет	66,9 лет
Средняя продолжительность наблюдения	2,6 лет	1,7 лет
Количество участников исследования	291 человек	222 человека
Количество пациенто-лет	873	370
Процент мужчин и женщин	Мужчины 68% Женщины 32%	Мужчины 68,5% Женщины 31,5%

Полезность.

Полезность пациента в одном из состояний (Таблица 3) рассчитывалась согласно данным исследования⁴¹ затратно-эффективности эндокардимальной окклюзии. Значение показателя качества жизни измеряется от 0 до 1, где 0 означает смерть, а 1 - полностью здоров. Однако, применялся фактор возраста 0,82⁴¹ из-за того, что в обоих исследованиях средний возраст пациентов составил 70,7 лет (эпикардимальное клипирование)⁴³ и 75,1 лет (эндокардимальная окклюзия).⁴⁴

Полезность пациента с возникновением ишемического инсульта снижалась на 0,139, с геморрагическим инсультом – на 0,189, а с транзиторной ишемической атакой – на 0,103.⁵⁴ Сама операция на УЛП снижала полезность 0,032 в течение 1 месяца после проведения операции.

Вероятности перехода и показатели полезности, использованные в исследовании, продемонстрированы в Таблице 2.

⁵⁴ Sullivan, P. W., Arant, T. W., Ellis, S. L., & Ulrich, H. (2006). The cost effectiveness of anticoagulation management services for patients with atrial fibrillation and at high risk of stroke in the US. *Pharmacoeconomics*, 24(10), 1021-1033.



	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>		
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>			
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>		<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>		<i>31 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>			

Таблица 4. Вероятности перехода и полезность, использованных в исследовании.


Показатель	Значение
<i>Клинические события</i>	
Ишемический инсульт (эпикардальное клипирование), в месяц	0,0001
Ишемический инсульт (эндокардиальная окклюзия), в месяц	0,0011
Геморрагический инсульт (эпикардальное клипирование), в месяц	0,0000
Геморрагический инсульт (эндокардиальная окклюзия), в месяц	0,0001
Транзиторная ишемическая атака (эпикардальное клипирование), в месяц	0,0001
Транзиторная ишемическая атака (эндокардиальная окклюзия), в месяц	0,0002
Летальность (эпикардальное клипирование), в месяц	0,0003
Летальность (эндокардиальная окклюзия), в месяц	0,0085
<i>Полезность</i>	
Фактор с учетом возраста	0,82
Здоровые (эпикардальное клипирование, эндокардиальная окклюзия)	0,819
Ишемический инсульт	-0,139
Геморрагический инсульт	-0,181
Транзиторная ишемическая атака	-0,103
Операция на ушке	-0,032

	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>		
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>			
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>		<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>		<i>32 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>			

Затраты.

В результате поиска информации по эффективности и безопасности эпикардиального клипирования в качестве компаратора рассматривается «Эндокардиальная окклюзия ушка левого предсердия», которая чаще выполняется с применением эндоваскулярного доступа. В действующем (обновленном 07.09.2021 года) Приказе и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2020 года № КР ДСМ-170/2020 «Об утверждении тарифов на медицинские услуги, предоставляемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования» (далее – тарификатор) стоимость услуги эндокардиальной окклюзии ушка левого предсердия эндоваскулярным доступом отсутствует. Наряду с этим, в тарификаторе представлена стоимость на услугу «Эндоваскулярное закрытие дефекта межпредсердной перегородки окклюдером». В связи с вышеизложенным ННЦРЗ был направлен официальный запрос (от 8 ноября 2021 года №2403) в АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней» касательно сопоставимости технологии «Эндоваскулярное закрытие дефекта межпредсердной перегородки окклюдером» с технологией «Эндокардиальная окклюзия ушка левого предсердия эндоваскулярным доступом».

АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней» был направлен официальный ответ (от 11 ноября 2021 года №599-40), в котором подтверждено, что технологии «Эндоваскулярное закрытие дефекта межпредсердной перегородки окклюдером» и «Эндокардиальная окклюзия ушка левого предсердия эндоваскулярным доступом» по технике исполнения сопоставимы. Материал, используемый в изготовлении окклюдеров и способ доставки не отличаются. Небольшое различие имеется только в необходимости трансептальной пункции при «Эндокардиальной окклюзия ушка левого предсердия эндоваскулярным доступом». Таким образом, стоимость услуги «Эндоваскулярное закрытие дефекта межпредсердной перегородки окклюдером» может быть использована для экономических расчетов в качестве стоимости технологии «Эндокардиальная окклюзия ушка левого предсердия эндоваскулярным доступом».

	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>		
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>			
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>		<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>		<i>33 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>			

Используемые затраты на операцию, лечение инсульта и ТИА были рассчитаны согласно тарификатору, указанным в Приказе⁵⁵ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 7 сентября 2021 года № ҚР ДСМ – 97, и стоимости от Заявителя (Таблица 4).


Таблица 5. Стоимость услуг.

Услуга	Стоимость, KZT
Эндокардиальная окклюзия (Эндоваскулярное закрытие дефекта межпредсердной перегородки окклюдером)	2 358 951
Эпикардиальное клипирование	2 896 477
Ишемический инсульт (Инфаркт мозга неуточненный, I63.9)	238 731
Геморрагический инсульт (Другое внутримозговое кровоизлияние I61.8)	238 731
Транзиторная ишемическая атака (Транзиторная церебральная ишемическая атака неуточненная, G45.9)	114 124

Анализ чувствительности.

Для более объективной оценки результатов исследования затратно-эффективности эпикардиального клипирования УЛП был проведен вероятностный анализ чувствительности. Он подразумевает случайный выбор значений всех переменных клинико-экономической модели в рамках подходящего вероятностного распределения в ходе симуляции Монте-Карло (1000 случайных значений затрат и полезности). Для затрат было выбрано гамма распределение, а для вероятностей перехода и показателя полезности - бета.

⁵⁵ Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 7 сентября 2021 года № ҚР ДСМ -97 "Об утверждении тарифов на медицинские услуги, предоставляемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования". <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100024291#z6>

	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>		
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>			
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>		<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>		<i>34 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>			

Результаты вероятностного анализа чувствительности – это точечный график значений дополнительных затрат и эффективности эпикардального клипирования и график границы затратно-эффективности при различных уровнях готовности платить за дополнительный QALY (с использованием показателя инкрементальной чистой денежной прибыли). Максимальный порог готовности платить был определен как 11 000 000 тг за QALY^{56,57} (приблизительно равный трехкратному показателю валового внутреннего продукта за 2019–2020 годы).

В целях выявления влияния индивидуальных изменений факторов клинико-экономической модели на показатель затратно-эффективности эпикардального клипирования (ICER) был также произведен детерминистический анализ чувствительности. Для анализа были выбраны следующие переменные с 30% изменениями исходных показателей:

- $\pm 30\%$ стоимости эпикардального клипирования
- $\pm 30\%$ стоимости эндокардиальной окклюзии
- $\pm 30\%$ вероятности возникновения ишемического инсульта при эпикардальном клипировании
- $\pm 30\%$ вероятности возникновения ишемического инсульта при эндокардиальной окклюзии
- $\pm 30\%$ вероятности летальности при эпикардальном клипировании
- $\pm 30\%$ вероятности летальности при эндокардиальной окклюзии

Результаты.


Затратно-эффективность.

В ходе клинико-экономического анализа были смоделированы показатели затрат и эффективности двух технологий хирургической изоляции УЛП (Таблица 5) – эпикардального клипирования и эндокардиальной окклюзии – с учетом развития инсульта (ишемического или геморрагического) и транзиторной ишемической атаки.

Пациенты после проведения эпикардального клипирования могут прожить более качественно 5 лет (3,76 QALY), чем пациенты после эндокардиальной окклюзии (2,81 QALY) с разницей в 0,95 QALY.

⁵⁶ Курс доллара к тенге. Retrieved May 31, 2021, from <https://nationalbank.kz/ru/news/officialnye-kursy>

⁵⁷ <https://databank.worldbank.org/reports.aspx?source=world-development-indicators>

	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>		
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>			
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>		<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>		<i>35 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>			

С точки зрения затрат проведение эпикардимального клипирования потребует больше средств, чем эндокардимальная окклюзия на 181 833 KZT. Затраты на эпикардимальное клипирование и эндокардимальную окклюзию могут составить 3 082 940 KZT и 2 901 107 KZT соответственно.

Таким образом, показатель инкрементальной затратно-эффективности (ICER) эпикардимального клипирования в сравнении с эндокардимальной окклюзией 191 146 KZT /QALY.

Таблица 6. Показатели затратно-эффективности.

Технология	QALY	Затраты, KZT	ICER, KZT/QALY
Эпикардимальное клипирование	3,76	3 082 940	
Эндокардимальная окклюзия	2,81	2 901 107	191 146

Анализ чувствительности.

Анализ чувствительности выявил, что вероятность затратно-эффективности эпикардимального клипирования в сравнении с эндокардимальной окклюзией достигает 90% при пороге готовности платить в 11 000 000 KZT за QALY (Рисунок 5).

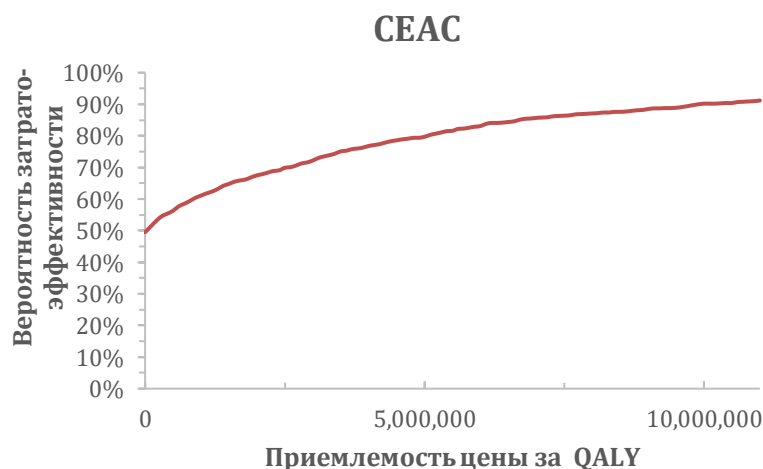



Рисунок 5. Граница затратно-эффективности (СЕАС) эпикардимального клипирования в сравнении с эндокардимальной окклюзией.

	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>	
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>		
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>	<i>36 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>		

В ходе детерминантного анализа чувствительности было обнаружено, что стоимость эпикардимального клипирования и эндокардимальной окклюзии, а также летальность при эндокардимальной окклюзии больше всего влияют на показатель затратно-эффективности ICER (Рисунок 6). Тогда как показатель возникновения ишемического инсульта при эпикардимальном клипировании приводил к наименьшим колебаниям ICER.

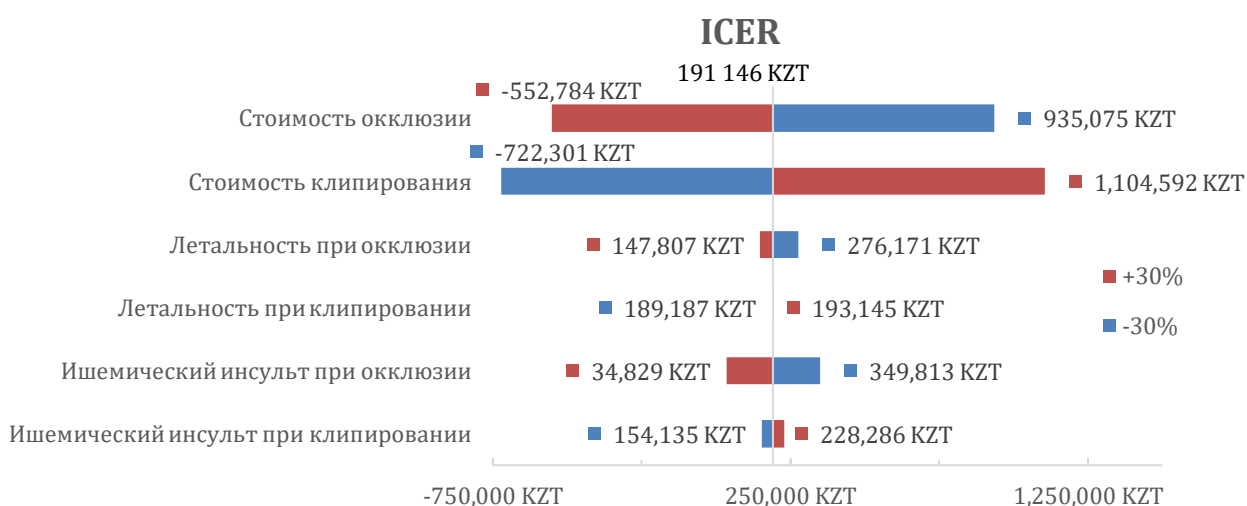



Рисунок 6. Диаграмма Торнадо затратно-эффективности эпикардимального клипирования в сравнении с эндокардимальной окклюзией.

6. Обсуждение (краткое изложение результатов, обсуждение релевантности, ограничения исследования)

Клиническая оценка


Чрескожные методы окклюзии УЛП, к которым относятся такие устройства, как окклюдеры и эпикардимальные зажимы являются многообещающей альтернативой пероральным антикоагулянтам (ПОАК). Эффективность эндокардимальных окклюдеров была доказана в рандомизированных исследованиях PROTECT-AF и PREVAIL, согласно которым данное устройство не уступает или превосходит пероральные антикоагулянты. Однако исследование Sakellaridis et. al. (2014) выявило, что

	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>		
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>			
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>		<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>		<i>37 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>			

эндокардиальная окклюзия связана с высокой частотой процедурных рисков, которые несут риск кровотечения, воздушной эмболии, перикардиальных выпотов и осложнений, связанных с устройством.⁵⁸ Вдобавок тромб после установки окклюдизирующего устройства был обнаружен при последующем наблюдении, что вызвало беспокойство по поводу прекращения антикоагулянтной терапии. Анатомическая изменчивость УЛП и, в частности, переменный размер шейки УЛП, также может препятствовать полному закрытию при эндокардиальной окклюзии. Данные ограничения впоследствии увеличили интерес к эпикардиальному клипированию УЛП с помощью специальных зажимов. Данный подход используется во время открытых и торакоскопических операций либо как отдельная процедура, либо как часть комбинированного подхода с другими процедурами, торакоскопической абляции или поэтапной катетерной абляции. В данном обзоре была изучена эффективность торакоскопического подхода. Однако прямых исследований, сравнивающих эндокардиальную окклюзию и эпикардиальное клипирование найдено, не было.

Единственный систематический обзор, который изучил эффективность эпикардиального клипирования был проведен в 2018 году. Полная окклюзия УЛП была достигнута у 902 из 922 пациентов (97,8%), в частности показатель успешности торакоскопической установки была равной 95,3% по сравнению с 99,2% для пациентов, которым были установлены зажимы с помощью открытой кардиохирургии. Более низкие показатели успеха при торакоскопической установке авторы одного из исследований Kurfirst et. al. (2017) связывают с процессом обучения. Мультицентровые, когортные исследования с маленькой выборкой также изучили эффективность и безопасность торакоскопического клипирования ушка. Исследование, проведенное в Нидерландах и в США, продемонстрировало полное закрытие УЛП у 95,0% (n=222), в США 93,9% (n=81 пациентов), в Чехии 98% (n=101) и 97,5% (n=40). Однако стоит отметить, что критерии успешного размещения зажима или полного закрытия УЛП варьировались в разных исследованиях. Чаще всего в качестве индикатора успеха использовалось отсутствие остаточного кровотока в УЛП или остаточной культы УЛП <10 мм. Отсечения <10 мм является произвольной, и ряд исследований не дает описания того, как


⁵⁸ Sakellariadis, T., Argiriou, M., Charitos, C., Tsakiridis, K., Zarogoulidis, P., Katsikogiannis, N., Kouglioumtzi, I., Machairiotis, N., Tsiouda, T., Arikas, S., Mpakas, A., Belevessis, T., Koletas, A., & Zarogoulidis, K. (2014). Left atrial appendage exclusion-Where do we stand?. *Journal of thoracic disease*, 6 Suppl 1(Suppl 1), S70–S77. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.10.24>

	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>		
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>			
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>		<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>		<i>38 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>			

были получены эти измерения. Эндокардиальная окклюзия или закрытие УЛП с помощью окклюдеров также ассоциируются с высокими показателями полного закрытия варьирующихся от 91% до 98,5%. Однако определение полного закрытия УЛП, использованное в этих исследованиях, допускает утечку вокруг устройства диаметром ≤ 3 -5 мм, которая наблюдалась у 8-13% пациентов. Несмотря на высокий показатель успешности эндокардиальной окклюзии, данная операция связана со сравнительно высокой частотой возникновения тромбов (около 4%). Основной причиной которого является прямой контакт устройства с кровообращением. В целом 30-дневная частота осложнений между двумя технологиями сопоставима: при эндокардиальной окклюзии - 5,3%-8,7%; при эпикардиальной окклюзии - 5,4%. Однако стоит отметить, что прямая связь возникновения НЯ при установке зажима не подтверждена.

Мнения касательно приема ПОАК после эндокардиальной окклюзии разнятся. В основном после эндокардиальной окклюзии пациентам рекомендуется прием антикоагулянтов в течение 6 месяцев, после которого прием ПОАК прекращается и назначается прием аспирина на неопределенный срок. Однако у некоторых пациентов эндотелизация может не произойти в течение 6 месяцев после операции, следовательно, у данных пациентов может развиваться тромб, связанный с устройством, после прекращения антикоагуляции. В 96% тромб может быть устранен с помощью приема гепарина или ПОАК. В связи с этим прекращения антикоагулянтной терапии после эндокардиальной окклюзии вызывает беспокойство. В то время как при эпикардиальном клипировании около 59,7% пациентов прекратили антикоагулянтную терапию при последующем наблюдении. По этой причине, пациентам с ФП, у которых есть противопоказания к ПОАК, торакоскопическое эпикардиальное клипирование может быть более предпочтительным методом закрытия УЛП.


Касательно нежелательных явлений, установка зажима может быть причиной перикардиальных выпотов (далее- ПВ) у 1% пациентов, что редко имеет клинические последствия. Частота возникновения ПВ после использования эндокардиальных устройств варьировалась от 2,5 до 4,6%. Тахикардия также является одним из побочных явлений при клипировании. Однако предсердные тахикардии часто возникают после кардиохирургических вмешательств, и конкретную роль установки зажима трудно определить. Все эти факторы обычно нормализуются в раннем

	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>		
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>			
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>		<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>		<i>39 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>			

послеоперационном периоде. В основном потенциально неблагоприятные события после эпикардального клипирования незначительны и с редкими клиническими последствиями. Миниинвазивное вмешательство, к которому относится торакоскопическое клипирование УЛП считается безопасным методом окклюзии УЛП среди пациентов с ФП.

Экономическая оценка

- В клинико-экономическом исследовании была изучена затратно-эффективность технологии эпикардального клипирования в сравнении с эндокардиальной окклюзией. Были учтены вероятности возникновения следующих клинических исходов: инсульт (ишемический или геморрагический) и транзиторная ишемическая атака на основе данных исследований – уровень доказательности С
- Пациенты после проведения эпикардального клипирования могут прожить более качественные 5 лет (3,76 QALY), чем пациенты после эндокардиальной окклюзии (2,81 QALY) с разницей в 0,95 QALY. Затраты на эпикардальное клипирование составили 3 082 940 KZT, а на эндокардиальную окклюзию 2 901 107 KZT
- Показатель инкрементальной затратно-эффективности (ICER) эпикардального клипирования в сравнении с эндокардиальной окклюзией составил 191 146 KZT /QALY, что находится ниже предполагаемого порога готовности платить, 11 000 000 KZT за QALY (3 показателя ВВП)
- Вероятностный анализ чувствительности показал 90% вероятность затратно-эффективности эпикардального клипирования при ПП 11 000 000 KZT за QALY
- Исследование было проведено на основе клинических исследований со средним периодом наблюдения 1,6-2,5 лет, что может ограничивать экстраполяцию на более длительные периоды. Более того, средний возраст участников обоих исследований составлял 66-70 лет, что также стоит принять во внимание при внедрении в Казахстанскую практику. Учитывая, что риски возникновения инсульта, ТИА и летальности растет с возрастом, в Казахстане (ввиду средней продолжительности

	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>	
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>		
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>	<i>40 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>		


жизни в 2019 году – 73 года⁵⁹) риски вышеуказанных исходов могут разниться.

7. Выводы, преимущества и недостатки метода

Клиническая оценка

- Прямых исследований, сравнивающих торакоскопическое эпикардальное клипирование УЛП и эндокардиальную окклюзию УЛП не было найдено. В связи с этим для сравнения были использованы отдельные исследования по двум технологиям.
- Торакоскопическое эпикардальное клипирование и эндокардиальная окклюзия УЛП имеют сопоставимую клиническую эффективность. Согласно результатам систематического обзора эффективность торакоскопического подхода – 95,3%, согласно небольшим наблюдательным исследованиям – 93,9% – 98%. В то же время, эффективность эндокардиальной окклюзии также ассоциируются с высокими показателями успеха: в среднем 94,3% в соответствии с данными систематических обзоров и 91% – 98,5% согласно результатам когортных исследований.
- Тем не менее частота возникновения тромбов, связанных с имплантацией устройств (DRT) выше при применении окклюдеров (4%), чем при применении зажимов (2,5%). DRT после эндокардиальной окклюзии связано с 4–5 – кратным увеличением ишемических событий, влияние DRT на ишемические события после эпикардального клипирования не было подтверждено.
- Успешное устранение тромба после эндокардиальной окклюзии с помощью краткосрочной антикоагулянтной терапии или гепарина было достигнуто в среднем в 96% случаях, что подтверждает важность приема ПОАК после эндокардиальной окклюзии. При эпикардальном клипировании около 59,7% пациентов прекратили прием ПОАК. По этой причине, пациентам с ФП, у которых есть противопоказания к антикоагулянтам, торакоскопическое эпикардальное клипирование является более предпочтительным методом закрытия УЛП.

⁵⁹ <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.LE00.IN?locations=KZ>

	<i>РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан</i>		
<i>Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения</i>			
<i>Отдел оценки и анализа технологий</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>		<i>Страница</i>
	<i>№394 от 29.11.2021</i>		<i>41 из 43</i>
<i>Отчет оценки технологии здравоохранения</i>			

- 30-дневная частота осложнений при эндокардиальной окклюзии – 7%. Данный показатель при эпикардиальном клипировании равен 3,6%, хотя прямая связь осложнений с установкой эпикардиального зажима не подтверждена.
- Показатели частоты неврологических событий (инсультов и/или транзиторных ишемических атак) (0,85/100 пациенто-лет vs 1,1/100 пациенто-лет), и перикардиальных выпотов (3,55% vs 1%) была ниже при эпикардиальном клипировании.
- В целом долгосрочное наблюдение пациентов после торакоскопического клипирования УЛП с помощью ЧПЭхоКГи КТА подтвердило стабильность зажима, полную окклюзию УЛП и отсутствие тромбоэмболических событий, связанных с фибрилляцией предсердий.
- Данные результаты должны быть подтверждены более крупными многоцентровыми исследованиями.

Основные преимущества:


- миниинвазивная процедура (торакоскопический доступ) – меньший риск разрывов и кровотечений;⁶⁰
- операция на работающем сердце;
- в большинстве случаев не требуется послеоперационная системная антикоагуляционная терапия;⁶¹
- нет необходимости в переоборудовании операционной;⁶²
- нет необходимости в специализированном персонале и оснащении;
- зажим можно повторно открывать и перемещать под чреспищеводным контролем в случае неполной окклюзии;⁶³
- высокая эффективность;

⁶⁰ Collado, F., Lama von Buchwald, C., Anderson, C., Madan, N., Suradi, H., & Huang, H. et al. (2021). Left Atrial Appendage Occlusion for Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation. Journal Of The American Heart Association, 10(21). doi: 10.1161/jaha.121.022274

⁶¹ Toale, C., Fitzmaurice, G. J., Eaton, D., Lyne, J., & Redmond, K. C. (2019). Outcomes of left atrial appendage occlusion using the AtriClip device: a systematic review. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. doi:10.1093/icvts/ivz156

⁶² Заявка на проведение оценки технологии здравоохранения “Торакоскопическое эпикардиальное клипирование ушка левого предсердия”. АО «Научно исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней»

⁶³ Collado, F., Lama von Buchwald, C., Anderson, C., Madan, N., Suradi, H., & Huang, H. et al. (2021). Left Atrial Appendage Occlusion for Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation. Journal Of The American Heart Association, 10(21). doi: 10.1161/jaha.121.022274

	РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения		
Отдел оценки и анализа технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№394 от 29.11.2021	42 из 43
Отчет оценки технологии здравоохранения		

- независимость от анатомии УЛП;⁶⁴
- относительно короткая процедура (30-60 минут);
- короткое 5-7 дневное пребывание в стационаре;

Недостатки:

- высокая стоимость;
- не подходит пациентам, у которых имеется аллергия на нитинол (никелево-титановый сплав);
- наличие выступающих частей, которые потенциально могут травмировать окружающие ткани;
- пружинный механизм закрытия зажима, который приводит к очагам микронекрозов в зоне сжатия;⁶⁵
- отбор пациентов для закрытия УЛП с помощью торакоскопического подхода ограничен, если пациент не переносит вентиляцию одного легкого или ранее перенес стернотомию или значительное облучение грудной клетки.⁶⁶

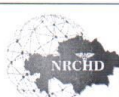
Экономическая оценка

- Согласно результатам анализа влияния на бюджет, было обнаружено, что при 100% переходе на эпикардимальное клипирование потребуется на 23% больше затрат (107 505 326 тенге) по сравнению со 100% сценарием применения эндокардимальной окклюзии. При 20%, 40%, 60% и 80% переходах на новую технологию нагрузка на бюджет увеличится на 5%, 9%, 14%, и 18% соответственно.
- Результаты клинико-экономического исследования на основе модели Маркова с временным горизонтом 5 лет показали, что показатель инкрементальной затратно-эффективности (ICER) эпикардимального клипирования в сравнении с эндокардимальной окклюзией составил

⁶⁴ Bedeir, K., Warriner, S., Kofsky, E., Gullett, C., & Ramlawi, B. (2019). Left Atrial Appendage Epicardial Clip (AtriClip): Essentials and Post-Procedure Management. *Journal of atrial fibrillation*, 11(6), 2087. <https://doi.org/10.4022/jafib.2087>

⁶⁵ А. С., Жигалкович. (2018). ХИРУРГИЧЕСКАЯ ИЗОЛЯЦИЯ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: АНАЛИЗ ПРОБЛЕМЫ. *Анналы Аритмологии*, 15(2). doi: DOI: 10.15275/annaritm.2018.2.1

⁶⁶ Ellis, C. R., Aznaurov, S. G., Patel, N. J., Williams, J. R., Sandler, K. L., Hoff, S. J., ... Carr, J. J. (2017). *Angiographic Efficacy of the AtriClip Left Atrial Appendage Exclusion Device Placed by Minimally Invasive Thoracoscopic Approach*. *JACC: Clinical Electrophysiology*, 3(12), 1356–1365. doi:10.1016/j.jacep.2017.03.008

	РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан		
Департамент экономики и оценки технологий здравоохранения			
Отдел оценки и анализа технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>		<i>Страница</i>
	№394 от 29.11.2021		43 из 43
Отчет оценки технологии здравоохранения			

191 146 KZT /QALY, что находится ниже предполагаемого порога готовности платить, 11 000 000 KZT за QALY (3 показателя ВВП), что предполагает затрато-эффективность технологии эпикардального клипирования в сравнении с существующим аналогом в Казахстане, эндокардиальной окклюзией.

**Главный специалист
Отдела ОТЗ ДЭиОТЗ**



А.Ж. Кусманова

**Ведущий специалист
Отдела ОТЗ ДЭиОТЗ**



М.К. Разбекова

Начальник отдела ОТЗ ДЭиОТЗ



З.К. Жолдасов

Руководитель ДЭиОТЗ



А.Б. Табаров