Perkutánní okluze ouška levé síně

Marek Hozman¹, Pavel Osmančík²

¹Kardiocentrum Karlovarské krajské nemocnice, a.s., Karlovy Vary

²III. interní – kardiologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Cévní mozková příhoda (CMP) je potencionální závažnou komplikací fibrilace síní. Systémová antikoagulační terapie je první volbou v prevenci kardioembolizačních příhod. Především u pacientů s anamnézou závažného krvácení může být antikoagulační terapie kontraindikována. Perkutánní okluze ouška levé síně je alternativou v profylaxi kardioembolizace. Tento přehledový článek popisuje fyziologii a patofyziologii ouška levé síně, nejpoužívanější okludéry, indikace a racionále jejich použití.

Klíčová slova: fibrilace síní, cévní mozková příhoda, ouško levé síně, okludér.

Percutaneous left atrial appendage closure

Stroke is one of the most severe complications of atrial fibrillation. Oral anticoagulation is the first choice therapy in prevention of cardiac embolic events. Particularly in patients with the history of serious bleeding, oral anticoagulation may be contraindicated. Percutaneous left atrial appendage closure represents an alternative in prophylaxis of cardiac embolic events. This review article describes physiology and pathophysiology of the left auricle, the most frequently used devices and their indications and scientific rationale.

Key words: atrial fibrillation, left auricle, occlusion, stroke.

Úvod

Fibrilace síní (FS) je nejčastěji se vyskytující srdeční arytmie. Celoživotní riziko rozvoje FS činí dle Framinghamské studie přibližně 25 % pro muže i ženy. Pro populaci bez strukturálního onemocnění srdce je výše tohoto rizika 16 %, pro pacienty se strukturálním onemocněním srdce je toto riziko přibližně dvojnásobné (kolem 35 %) (1, 2). FS je spojena s rizikem kardioembolizační příhody, nejčastěji ve formě cévní mozkové příhody (CMP) (3). Roční riziko ischemického iktu je u neantikoagulovaných pacientů starších 65 let minimálně 4 % v závislosti na přidružených onemocněních (4). Dle starších autopsických studií a studií s prováděným jícnovým echokardiografickým vyšetřením (TEE) časně po rozvoji CMP je u nevalvulární FS místem vzniku trombu v 91 % ouško levé síně (5).

Orální antikoagulační terapie antagonisty vitamínu K je efektivní prevencí CMP a redukuje riziko jejího vzniku přibližně o dvě třetiny (6). Velké randomizované studie porovnávající warfarin a nová (direktní) antikoagulantia (NOAK nebo DOAK: dabigatran, apixaban, rivaroxaban a edoxaban) prokázaly noninferioritu těchto

preparátů v prevenci CMP a systémové embolizace v porovnání s antagonisty vitamínu K (7).

Antikoagulační terapie představuje riziko krvácivých komplikací. Roční riziko veškerých klinicky relevantních krvácení při dlouhodobé terapii antagonisty vitamínu K se pohybuje v rozmezí 10–17 % (8), při léčbě DOAK přibližně kolem 12 % (9). Roční riziko závažných krvácivých komplikací (krvácení do CNS, smrtelné krvácení či krvácení do kritických orgánů) se dle výše zmíněných randomizovaných studií porovnávajících warfarin s DOAK pohybuje při terapii antagonisty vitamínu K od 3,09 % do 3,61 %, při terapii dabigatranem činilo 3,4 % (2,92 % pro redukovanou dávku), při terapii rivaroxabanem 3,6 %, při léčbě apixabanem 2,13 % a při léčbě edoxabanem 2,75 % (1,61 % pro redukovanou dávku) (7). Dle metaanalýzy těchto studií je četnost především těch nejzávažnějších krvácení při terapii DOAK nižší než při terapii warfarinem, jak je ale z výše uvedeného patrné, nejde o zanedbatelné riziko (10).

Neoptimální adherence k farmakoterapii je dalším důležitým problémem u pacientů užívajících chronicky antikoagulační léčbu. Dle práce Kimmela a spolupracovníků 36 % pacientů užívajících warfarin neužije

20% svých dávek (11). Pfeilschifter se spolupracovníky neprokázal signifikantní rozdíl v adhezenci mezi warfarinem a direktními antikoagulancii (12). Nonadherence k DOAK přitom (pro jejich krátký biologický poločas) je potencionálně zatížena horšími následky.

Rizikovitost antikoagulační terapie a problematika adherence vedla k rozvoji technik okluze ouška levé síně (nejprve chirurgických, posléze perkutánních) coby nefarmakologického přístupu k prevenci CMP. Chirurgická okluze ouška levé síně se vyvíjí již 7 desetiletí. Během této doby byla vyvinuta řada technik: resekce ouška s jeho sešitím, ligace ouška (endokardiálními či epikardiálními stehy), epikardiální uzávěr pomocí stapleru a epikardiální „zaklípování“ ouška u jeho baze pomocí AtriClipu. Právě velká různorodost těchto technik a jen několik málo provedených randomizovaných studií neumožňují dodnes jednoznačný závěr stran chirurgické okluze ouška. Některé techniky (především ligace ouška) jsou jednoznačně neefektivní v prevenci CMP (některá observační data dokonce poukazují na horší prognózu pacientů po ligaci ouška ve srovnání s ponecháním ouška in situ) (13). Na druhou stranu dle několika menších randomizovaných studií a řady observačních studií je chirurgická okluze vhodnějšími technikami (resekce či uzávěr AtriClipem) spojena s nižším rizikem výskytu kardioembolizační příhody (14).

Ouško levé síně (anatomie, patofyziologie)

Ouško levé síně je komplexní struktura lišící se od zbytku levé síně svým embryologickým vývojem, anatomickými i patofyziologickými vlastnostmi. Z embryologického hlediska je ouško levé síně derivátem primitivního levého atria, zatímco zbytek levé síně se vyvíjí z embryonální plicní žíly (15, 16).

Ouško levé síně je za normálních okolností menší než ouško síně pravé. U pacientů s FS dosahuje dle post mortem analýz až třikrát většího objemu než u ostatní populace (17). U většiny pacientů ouško levé síně směřuje anterosuperiorním směrem a překrývá ramus interventricularis anterior, ramus circumflexus, v. cordis magna a částečně výtokový trakt pravé komory (Obr. 1). Méně často levé ouško směřuje laterální nebo dorzálním směrem (18).

Na riziku vzniku trombu v oušku se podílí pravděpodobně již jeho anatomie. Di Biase se spolupracovníky rozdělili morfologii ouška do základních tvarů (chicken wing, cactus, windsock, cauliflower). Tito autoři publikovali v roce 2012 výsledky multicentrické studie sledující prevalenci jednotlivých morfologických typů ouška levé síně a jejich asociaci s anamnézou ischemické CMP. Tato práce analyzující nálezy magnetické rezonance (MRI) nebo výpočetní tomografie (CT) u 932 pacientů ukázala nerovnoměrnou distribuci jednotlivých morfologických typů ouška levé síně s následujícími relativními četnostmi: „chicken wing“ 48%, „cactus“ 30%, „windsock“ 19% a „cauliflower“ 3%. Morfologický typ „chicken wing“ byl asociován se signifikantně nižším rizikem ischemické CMP v porovnání s ostatními typy. Již tedy morfologická klasifikace by mohla být použita ke stratifikaci rizika kardioembolizační příhody. Bohužel, posouzení morfologie ouška je zatíženo výraznou interindividuální variabilitou ze strany vyšetřujícího, což tuto klasifikaci činí obtížně použitelnou v běžné klinické praxi (19).

Role ouška levé síně v hemodynamice srdeční revoluce sestává z pasivní a aktivní komponenty. Ouško zvyšuje compliance síně, což bylo

Obr. 1. Topografie ouška levé síně

A – aorta, P – truncus pulmonalis, LAA – ouško, RIA – ramus interventricularis anterior, RCx – ramus circumflexus, VCM – v. cordis magna, M – Marshallovo ligamentum, LPV – levé plicní žíly, RPV – pravé plicní žíly

prokázáno v animálním experimentu (20), a představuje rezervoár během systoly levé komory. Na konci enddiastoly levé komory srdeční ouško levé síně augmentuje její plnění aktivní kontrakcí (15). Při sinusovém rytmu lze pomocí jícnové echokardiografie identifikovat bifazickou ejekci (na počátku diastoly komor a při systole síní), plnění ouška (po systole síní) a vlny o nižších rychlostech během systoly komor (21). U zdravých jedinců dosahuje výtoková rychlost ouška hodnot přes 50 cm/s. Při FS je typicky patrný „pilovitý“ charakter průtoku ouškem, rychlost plnění i vyprazdňování ouška je výrazně snížena (plnění a vyprazdňování ouška při fibrilaci síní je dáno nasávacím efektem komory a ne aktivní kontrakcí svaloviny ouška). U pacientů s pokročilou remodelací levé síně a vysokým rizikem kardioembolické příhody je plnicí a ejekční rychlost průtoku výrazně snížena (22). Echokardiografická subanalýza studie SPAF III (Stroke prevention in atrial fibrillation III) prokázala, že ejekční rychlosti ouška levé síně pod 20 cm/s jsou nezávislým prediktorem tromboembolického rizika (23).

Ouško levé síně hraje roli v neurohumorální regulaci cirkulace. Napětí stěny ouška vede prostřednictvím mechanoreceptorů k sekreci natriuretických peptidů. Kardiomyocyty se sekrečními granuly jsou lokalizovány v obou srdečních síních, jejich největší koncentrace je právě v oušku (24).

Ouško levé síně může mít u některých pacientů taktéž proarytmogenní efekt. Může být jedním ze spouštěčů FS (tzv. non-PV trigger – struktura s arytmogenním potenciálem se schopností iniciovat a udržovat FS síní, která není plicní žilou) a je možným cílem selektivní ablace u pacientů s neparoxysmální FS. Lze provést jak ablaci jednotlivých fokusů v oušku, tak kompletní elektrickou izolaci (podobně jako se provádí izolace plicní žíly). Některé mechanické systémy okluze (Lariat či AtriClip) dokáží ouško nejen mechanicky uzavřít, ale zároveň elektricky odizolovat (25). Metaanalýza 7 studií publikovaná v roce 2016 prokázala signifikantní redukci rekurence FS nebo síňové tachykardie u pacientů, u kterých byla součástí ablační

procedury elektrická izolace ouška levé síně (26). Bohužel v témže roce Rillig se spolupracovníky publikovali práci, která dokumentuje zvýšené riziko iktu na podkladě trombózy ouška právě u pacientů po elektrické izolaci ouška levé síně (27). U těchto pacientů dochází k úplné absenci elektrické aktivity v oušku. Navzdory antikoagulační léčbě byl u nich ve 21 % identifikován echokardiograficky trombus v nekontrahujícím se oušku během průměrného 6,5měsíčního sledování. Nebyla pozorována asociace mezi četností rekurence FS síní nebo síníové tachykardie a rozvojem trombózy ouška, vznik trombu byl tedy pravděpodobně zapříčiněn pouze a jen absencí elektrické (a tedy mechanické) aktivity ouška. Ve světle výsledků této práce by po elektrické izolaci ouška levé síně měla být zvážena implantace okludéru.

Perkutánní okluze ouška levé síně

Jelikož, jak je výše uvedeno, představuje ouško levé síně predilekční místo vzniku trombu, je již od 50. let 20. století věnována pozornost technikám jeho uzavření. Tyto první techniky byly prováděny kardiokirurgickou cestou, od 90. let se následně objevují techniky katetrizační.

Evropská doporučení pro FS z roku 2016 umožňují zvážit perkutánní okluzi ouška levé síně u pacientů s kontraindikací chronické antikoagulační terapie (třída doporučení IIb, úroveň důkazů B) (7). Aktualizovaná doporučení ACC/AHA/HRS pro management FS z roku 2019 též doporučují (ve stejné třídě doporučení a při stejné úrovni

důkazů) zvážit implantaci okludérů u pacientů se zvýšeným rizikem ischemické CMP a s kontraindikací chronické antikoagulační terapie. Je zde též komentováno, že takto riziková pacienta nebyli zahrnuti v randomizovaných studiích, nicméně přibývá důkazů o bezpečnosti kratších a méně intenzivních režimů antitrombotické terapie po implantaci (28). Dle AHA/ASA doporučení z roku 2014 pro CMP a jejich prevenci je role perkutánní okluze ouška levé síně v prevenci CMP nejistá a vystupuje zde ve třídě doporučení IIb při úrovni důkazů B (29). Relativně nízká třída doporučení implantace okludéru je dána absencí velkých randomizovaných studií srovnávající antikoagulační léčbu s uzavěrem ouška. Na toto téma byly provedeny jen 2 středně velké studie a několik prospektivních observačních.

Katetrizační uzavěr se provádí v celkové anestezii, hlubší či jen mělké analgosedaci. O typu sedace většinou rozhoduje použití ultrazvukové zobrazovací metody, zákrok lze provést jak pomocí TEE (Obr. 2), tak pomocí intrakardiální echokardiografie (ICE). Zatímco použití TEE vyžaduje celkovou anestezii (nebo alespoň hlubší analgosedaci), při navigaci ICE stačí jen velmi mělká analgosedace. Pacienti podstupující zákrok užívají bezprostředně před výkonem antitrombotickou terapii v různorodých režimech. Zatímco někteří užívají standardní perorální antikoagulaci, někteří užívají pouze antiagregaci a část pacientů je před procedurou zcela bez antitrombotické terapie. Standardní antikoagulace je před zákrokem zpravidla vysazena a přemostěna pomocí nízkomolekulárního heparinu.

Obr. 2. Nález z transezofageální echokardiografie 3 měsíce po úspěšném uzavěru ouška (vlevo okludérem Watchman, vpravo okludérem Amulet)

LS – levá síň, LK – levá komora, W – Watchman, A – Amulet

Samotná procedura je zahájena punkcí femorální žíly. Navigace je kromě výše uvedené ultrazvukové taktéž skiaskopická s možností angiografie. Řada pracovišť kromě toho ještě provádí většinu pacientů CT srdce se zaměřením na ouško. Pomocí transseptální punkce (obvykle v inferoposteriorní nebo alespoň inferiorní části interatriálního septa, aby byla zajištěna optimální posteroanteriorní trajektorie sheathu (30)) je zajištěn přístup do levé síně. Přes vodič je do levé síně zaveden sheath pro implantaci okludéru (10–14 F dle typu a velikosti). Je provedena angiografie ouška levé síně obvykle s použitím pigtail katétru. Po posouzení morfologie ouška a především jeho šíře v místě předpokládaného umístění (tzv. landing zone) je pomocí angiografie a periprocedurální echokardiografie implantován okludér. Je zhodnocena jeho fixace v oušku (tzv. tug test) a echokardiograficky zkontrolována přítomnost leaku. V případě uspokojivé pozice okludéru je tento následně uvolněn od zaváděcího instrumentaria.

Výčet možných komplikací výkonu zahrnuje spektrum stavů od benigních hematomů v třísele po tamponující hemoperikard. Punkce femorální žíly může být komplikována rozvojem hematomu, při punkci tepny je možný rozvoj pseudoaneuryzmatu nebo arteriovenózní píštěle. Další možnou komplikací cévního přístupu je retroperitoneální krvácení. Transseptální punkce a manipulace s instrumentariem v levé síni nese riziko perforace s následným hemoperikardem, embolizací vzduchu nebo tromboembolů především do centrálního nervového systému (s rozvojem periprocedurálního iktu) nebo do koronárního řečiště (nejčastěji pravá koronární tepna s následujícím rozvojem STEMI). Samotná implantace okludéru může vést k perforaci ouška s následným hemoperikardem, poranění ramus circumflexus a existuje také riziko embolizace okludéru při jeho uvolnění. Vzácně se vyskytují odložené tamponující hemoperikardy, které jsou dle některých zdrojů častěji přítomny u pacientů se sinusovým rytmem v důsledku vyšší kontrakility ouška (31).

Mezi nejpoužívanější okludéry ouška levé síně v současné době patří systém Watchman™ (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA), Amplatzer™ Cardiac Plug a Amplatzer Amulet (St. Jude Medical-Abbot, St. Paul, MN, USA) a Lariat® (SentreHEART, Palo Alto, CA, USA), blíže se těmto systémům bude věnovat následující text.

Watchman

Systém Watchman byl vyvinut v roce 2002, jde o samoexpandivní nitinolovou strukturu opatřenou stabilizačními kotvíčkami na povrchu (Obr. 3). Pilotní studie systému Watchman PROTECT AF (Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) byla historicky první randomizovaná studie okludéru ouška levé síně (32). Zahrnula 707 pacientů, kteří byli 2:1 randomizováni k implantaci okludéru nebo ke konvenční terapii antagonistou vitamínu K. Necelá polovina pacientů byla starší 75 let, přibližně čtvrtina pacientů měla anamnézu srdečního selhání a, co se týká rizika kardioembolizace, šlo spíše o méně rizikovou populaci (přibližně u dvou třetin pacientů v obou ramenech bylo CHA₂DS₂-VASc skóre 1 nebo 2). Průměrná doba sledování činila 18 měsíců. Primární cíl účinnosti byl definován jako iktus, systémová embolizace nebo kardiovaskulární či neobjasněné úmrtí. Stran efektivity terapie studie prokázala noninferioritu okluze ouška systémem Watchman oproti terapii antagonistou vitamínu K. Studie též

Obr. 3. Okludér Watchman a schéma jeho implantace do ouška levé síně (publikováno se souhlasem společnosti Boston Scientific)

prokázala trend ke zlepšení kardiovaskulární i celkové mortality v intervenčním rameni. Nicméně byl také pozorován vyšší výskyt primárních bezpečnostních cílů (závažné krvácení nebo komplikace procedury) v intervenčním rameni studie oproti kontrolní skupině (7,4%, resp. 4,4%). Z jednotlivých složek primárního kompozitního bezpečnostního cíle byl nejčastější rozvoj hemoperikardu (4,8 % pacientů).

Další prospektivní randomizovaná studie PREVAIL (Prospective Randomized Evaluation of the Watchman LAA Closure Device in Patients with Atrial Fibrillation vs Long-Term Warfarin Therapy) obsahovala 407 pacientů (33). Design studie byl obdobný jako v případě PROTECT AF. Z hlediska efektivity nebyla prokázána noninferiorita intervenční terapie pro primární kompozitní cíl (iktus, systémová embolizace nebo kardiovaskulární či neobjasněné úmrtí), pro sekundární cíl (iktus nebo systémová embolizace) bylo noninferiority dosaženo. Hlavním důvodem, proč nebyla noninferiorita pro primární cíl dosažena, nebyla vysoká frekvence endpointů v intervenční větvi, ale praktická absence endpointů v kontrolní větvi pacientů léčených warfarinem. Důležitá data poskytla tato práce především z hlediska bezpečnosti intervenční terapie. Výskyt bezpečnost-

Obr. 4. Okludér Amulet a schéma jeho implantace do ouška levé síně (publikováno se souhlasem společnosti St. Jude Medical-Abbot)

ních cílů ve skupině pacientů podstoupivších implantaci okludéru činil 4,5 %. Pokles četnosti komplikací ve srovnání se studií PROTECT AF bývá nejčastěji vysvětlován vyšší zkušeností operátorů a lepšími zobrazovacími metodami v době zařazování pacientů do studie PREVAIL.

Schéma antitrombotické terapie po implantaci okludéru bylo v obou výše zmíněných studiích stejné: 45 dnů po implantaci warfarin, dále do 6. měsíce duální antiagregace acetylsalicylovou kyselinou a clopidogrelem; po 6. měsíci pacienti užívali pouze acetylsalicylát. V roce 2013 byla publikována studie ASAP (ASA Plavix Feasibility Study with Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology), která testovala použití okludéru Watchman u pacientů s FS a kontraindikací systémové antikoagulace (pacienti s kontraindikací k warfarinu byli z ROCKET a PREVAIL vyloučeni) (34). V této prospektivní nerandomizované studii pacienti po implantaci okludéru užívali 6 měsíců duální antiagregaci acetylsalicylátem a clopidogrelem, následně dlouhodobě pouze kyselinu acetylsalicylovou. Očekávaná roční incidence ischemického iktu pro danou studijní populaci činila 7,3 % (průměrné $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ skóre 2,8), pozorovaná četnost ischemického iktu ve studii ASAP byla nicméně pouze 1,7 % (77% relativní redukce rizika). Výsledky prokazují efektivitu antitrombotického režimu bez použití warfarinu bezprostředně po implantaci okludéru.

V metaanalýze studie PREVAIL a PROTECT AF nebyl stran efektivity pozorován během dalšího 5letého sledování signifikantní rozdíl ve výskytu primárního kompozitního cíle, byl ale pozorován signifikantní rozdíl ve prospěch intervenční terapie v četnosti hemoragických iktů,

úmrtí z jakékoliv příčiny, iktů se závažným neurologickým reziduem nebo závažných krvácení bez asociace s intervenční procedurou (35).

Jinou velkou studií s tímto typem okludéru byla studie EWOLUTION. Ta se zaměřovala především na akutní úspěch implantace a na akutní bezpečnost. Úspěšnost implantace v této studii byla nejvyšší z dosud zmíněných (98 %), navíc byla pozorována též nejnížší četnost komplikací v prvních 7 dnech po implantaci (2,7 %). Výsledky stran efektu uzavěru ouška na výskyt kardioembolizační příhody nebyly autory publikovány (36).

Amplatzer Cardiac Plug a Amulet

Amplatzer Cardiac Plug a Amulet (jeho modernější 2. generace) jsou samoexpanzní systémy z nitinolu, sestávají z proximální diskovitě části a distální části. Distální část je opatřena stabilizačními háčky (Obr. 4).

Efektivita a bezpečnost systému Cardiac Plug respektive Amulet byla testována několika nonrandomizovanými observačními studiemi. Asi nejcitovanější je práce, kterou publikoval Tzikas se spolupracovníky v roce 2015. Jde o nonrandomizovanou retrospektivní observační multicentrickou studii zahrnující 1 047 konsekutivních pacientů s FS (37). Roční výskyt iktů nebo systémových embolizací byl u studijní populace 2,3 % (59% relativní redukce rizika oproti predikovaným 5,62 % na základě $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$) a roční výskyt krvácivých komplikací studijní populace činil 2,08 % (61% relativní redukce rizika oproti 5,34 % predikovaným na základě HAS-BLED).

Výskyt komplikací byl pozorován u 4,97 % pacientů. Antitrombotická strategie po implantaci tohoto systému je poměrně odlišná od antitrombotické léčby po implantaci okludéru Watchman. Spočívá dle doporučení výrobce v duální antiagregační terapii 1–6 měsíců od výkonu (v průměru 3 měsíce) a dále antiagregační monoterapii nebo žádné antitrombotické léčbě (38). Tento režim antitrombotické terapie po implantaci okludéru Amulet je používán ve většině center. Existují důkazy o absenci vyššího rizika kardioembolizace při redukce duální antiagregační terapie po implantaci na 6 týdnů či dokonce pouze při monoterapii kyselinou acetylsalicylovou (39, 40).

Aktuálně probíhá randomizovaná studie s názvem Amulet IDE s cílem prokázat noninferioritu Amplatzerova okludéru oproti systému Watchman.

Lariat

Systém Lariat umožňuje ligaci ouška levé síně s využitím kombinovaného endokardiálního i epikardiálního přístupu. Po zajištění transseptálního a perikardiálního přístupu je endovazálně do ouška zaveden vodič na konci opatřený balónem a magnetem. Ostium ouška je okludováno balónem, pomocí magnetu je endovazální systém připojen k vodiči v perikardiálním vaku. Následně je na ostium ouška levé síně naložena epikardiální cestou sutura (pouze ta je ponechána in situ, ostatní instrumentarium je extrahováno).

Efektivita a bezpečnost systému byla sledována v několika observačních studiích s relativně malými populacemi pacientů. Srivastava se spolupracovníky v roce 2015 analyzoval do té doby publikované práce se soubory nad 10 pacientů (41). Úspěšnost procedury dosahovala 94 %, dobrý efekt (leak do 5 mm) přetrvával během sledování u 98 % pacientů, četnost akutních komplikací dosahovala 14,7 % (7,5 % hemo-perikard) a četnost komplikací během dlouhodobého sledování činila 9,9 %. Antitrombotické režimy po proceduře jsou napříč analyzovanými pracemi individualizovány, zde nepanuje jasný konsenzus.

Naložení sutury a její dotažení vede ve většině případů k akutní redukci elektrických signálů registrovaných uvnitř levého ouška a k eliminaci propagace elektrického vzruchu na zbytek levé síně při stimulaci z ouška (42). Existují důkazy o redukci zátěže fibrilace síní u pacientů po ligaci ouška systémem Lariat (43).

Další v současné době dostupné perkutánní okludéry

Kromě okludérů Watchman a Amulet bylo v poslední vyvinuto několik dalších systémů určených k uzávěru ouška levé síně. Patří k nim WaveCrest Left Atrial Appendage Occlusion System (Coherex Medical, Salt Lake City, UT, USA), dále LAmbré LAA Closure system (Lifetech Scientific, Shenzhen, Čína) a Occlutech LAA occluder (Occlutech, Helsingborg, Švédsko). Všechny 3 již taktéž obdržely CE-mark k možnému klinickému použití v EU. Reálné klinické zkušenosti s těmito novými typy okludérů jsou ovšem velmi omezené, zejména ve srovnání s dominantně používanými okludéry Watchman a Amulet.

Současné probíhající studie

V posledních 2 letech bylo zahájeno několik randomizovaných multicentrických prospektivních studií a observačních prospektivních registrů. Níže uvádíme nejdůležitější z nich.

Recentně byl dokončen náběh pacientů v prospektivní randomizované multicentrické studii PRAGUE-17 probíhající v České republice. Studie randomizuje pacienty s fibrilací síní rizikové stran kardioembolizace nebo s anamnézou závažného krvácení k perkutánní okluzi ouška levé síně nebo k terapii DOAK. Další důležitou prací patří švédská randomizovaná studie „Prevention of Stroke by Left Atrial Appendage Closure in Atrial Fibrillation Patients After Intracerebral Hemorrhage: A Multicenter Randomized Clinical Trial“ zahájená v roce 2017. Cílovou populací jsou pacienti s fibrilací síní a anamnézou intrakraniálního krvácení, kteří jsou randomizováni ke katetrizačnímu uzávěru ouška či „best medical care“. Další podstatnou studií je dánská studie OCCLUSION-AF zahájená v roce 2018. Pacienti s fibrilací síní a anamnézou ischemické CMP či tranzitorní ischemické ataky jsou v této studii randomizováni ke katetrizačnímu uzávěru ouška či léčbě DOAK. Velmi důležitou studií je americká studie ASAP-TOO; pacienti s fibrilací síní kontraindikováni či nevhodní k antikoagulační terapii jsou randomizováni ke katetrizačnímu uzávěru nebo k antiagregační léčbě jedním lékem či žádné antitrombotické léčbě. Poslední z vybraných důležitých studií je multicentrická německá studie CLOSURE-AF. Je určena pro pacienty s FS s indikací k antikoagulaci, kteří jsou následně randomizováni k LAAO či léčbě antikoagulací (DOAK či Warfarin).

Praktická doporučení – koho referovat ke katetrizační okluzi ouška

V souladu s aktuálními doporučeními ESC a HRS je implantace okludéru ouška levé síně určena pro pacienty se zvýšeným rizikem ischemické CMP (např. pacienti již po prodělaném ischemickém iktu), u kterých je kontraindikována chronická antikoagulační terapie (nejčastěji pro anamnézu závažného krvácení). Pacient indikovaný k této léčebné modalitě by měl tolerovat krátkodobou antikoagulaci nebo duální antiagregační terapii následující po implantaci okludéru. Indikace okluze ouška levé síně coby prostá alternativa antikoagulační terapie u pacientů bez kontraindikace této léčby není v současné době ve většině center uznávána, i když právě pro tuto indikaci máme ze studií PROTECT a PREVAIL nejvíce důkazů, a v této indikaci je taktéž uznávána americkou FDA.

Závěr

Perkutánní okluze ouška levé síně představuje alternativu systémové antikoagulace v prevenci CMP nebo systémové embolizace především u pacientů s fibrilací síní netolerujících chronickou antikoagulační terapii. Několik otázek zůstává nicméně stále nezodpovězeno. Randomizované studie byly provedeny pouze u systému Watchman, a nebyli v nich zahrnuti pacienti s absolutní kontraindikací antikoagulační terapie, což je ze současného klinického pohledu významná populace nemocných indikovaných k implantaci okludéru. Tento fakt vede k jisté zdrženlivosti aktuálních doporučení stran perkutánní okluze ouška levé síně. Nepanuje též zcela jednoznačný konsenzus stran optimálního antitrombotického režimu po implantaci okludéru. Kontrolní ramena studií dosud představovali pacienti užívající antagonisty vitamínu K, proto v současné době probíhají randomizované studie porovnávající účinnost okludérů ouška levé síně s DOAK.

Podpořeno výzkumným grantem Agentury pro zdravotnický výzkum (AZV) číslo 15-29565A ministerstva zdravotnictví České republiky.

LITERATURA

1. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime Risk for Development of Atrial Fibrillation. *Circulation* 2004; 110: 1042–1046.
2. Staerk L, Wang B, Preis SR, et al. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *BMJ* 2018; k1453. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1453>
3. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983–988.
4. Libby P, Braunwald E. Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine (8th ed.). Philadelphia, Pa 2008, Edinburgh: Saunders Elsevier
5. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *The Annals of Thoracic Surgery* 1996; 61: 755–759.
6. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Annals of Internal Medicine* 2007; 146: 857.
7. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 2016; 37: 2893–2962.
8. Rubboli A. Incidence, clinical impact and risk of bleeding during oral anticoagulation therapy. *World Journal of Cardiology* 2011; 3: 351.
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2011; 365: 883–891.
10. Hicks T, Stewart F, Eisinga A. NOACs versus warfarin for stroke prevention in patients with AF: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 2016; 3: e000279.
11. Kimmel SE. The Influence of Patient Adherence on Anticoagulation Control With Warfarin. *Archives of Internal Medicine* 2007; 167: 229.
12. Pfeilschifter LS, Hohmann C, Niemann D, et al. Adherence to oral anticoagulant therapy in secondary stroke prevention dash; impact of the novel oral anticoagulants. *Patient Preference and Adherence* 2015; 1695. <https://doi.org/10.2147/ppa.s88994>
13. Katz ES, Tsiamtsiouris T, Applebaum RM, et al. Surgical left atrial appendage ligation is frequently incomplete: a transesophageal echocardiographic study. *Journal of the American College of Cardiology* 2000; 36: 468–471.
14. Friedman DJ, Piccini JP, Wang T, et al. Association Between Left Atrial Appendage Occlusion and Readmission for Thromboembolism Among Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Concomitant Cardiac Surgery. *JAMA* 2018; 319: 365.
15. Regazzoli D, Ancona F, Trevisi N, et al. Left Atrial Appendage: Physiology, Pathology, and Role as a Therapeutic Target. *BioMed Research International* 2015; 2015: 1–13.
16. Sadler TW, Langman J. Langman's medical embryology (12th ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins 2012.
17. Ho SY, Cabrera JA, Sanchez-Quintana D. Left Atrial Anatomy Revisited. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 2012; 5: 220–228.
18. Beigel R, Wunderlich NC, Ho SY, et al. The Left Atrial Appendage: Anatomy, Function, and Noninvasive Evaluation. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2014; 7: 1251–1265.
19. Di Biase L, Santangeli P, Anselmino M, et al. Does the Left Atrial Appendage Morphology Correlate With the Risk of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation? *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 60: 531–538.
20. Hoit BD, Shao Y, Tsai LM, et al. Altered left atrial compliance after atrial appendectomy. Influence on left atrial and ventricular filling. *Circ Res* 1993; 72: 167–175.
21. Bansal M, Kasliwal RR. Echocardiography for left atrial appendage structure and function. *Indian Heart Journal* 2012; 64: 469–475.
22. García-fernández MA, Torrecilla EG, San román D et al. Left atrial appendage Doppler flow patterns: implications on thrombus formation. *Am Heart J* 1992; 124: 955–961.
23. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. *Ann Intern Med* 1998; 128: 639–647.
24. Chapeau C, Gutkowska J, Schiller PW, et al. Localization of immunoreactive synthetic atrial natriuretic factor (ANF) in the heart of various animal species. *J Histochem Cytochem* 1985; 33: 541–550.
25. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2017; 14: e275–e444.
26. Friedman DJ, Black-Maier EW, Barnett AS, et al. Left Atrial Appendage Electrical Isolation for Treatment of Recurrent Atrial Fibrillation. *JACC: Clinical Electrophysiology* 2018; 4: 112–120.
27. Rillig A, Tilz RR, Lin T, et al. Unexpectedly High Incidence of Stroke and Left Atrial Appendage Thrombus Formation After Electrical Isolation of the Left Atrial Appendage for the Treatment of Atrial Tachyarrhythmias. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 2016; 9: <https://doi.org/10.1161/circep.115.003461>
28. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 2019; <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000665>
29. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2014; 45: 2160–2236.
30. Alkhouli M, Rihal CS, Holmes Jr. DR. Transseptal Techniques for Emerging Structural Heart Interventions. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2016; 9: 2465–2480.
31. Perrotta L, Bordignon S, Dugo D, et al. Complications From Left Atrial Appendage Exclusion Devices. *Journal of atrial fibrillation* 2014; 7: 1034.
32. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet* 2009; 374: 534–542.
33. Holmes Jr. DR, Kar S, Price MJ, et al. Prospective Randomized Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long-Term Warfarin Therapy. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 64: 1–12.
34. Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, et al. Left Atrial Appendage Closure With the Watchman Device in Patients With a Contraindication for Oral Anticoagulation. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 61: 2551–2556.
35. Reddy VY, Doshi SK, Kar S, et al. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; 70: 2964–2975.
36. Boersma LVA, Schmidt B, Betts TR, et al. Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry. *European Heart Journal* 2016; 37: 2465–2474.
37. Tzikas A, Shakir S, Gafoor S, et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention* 2016; 11: 1170–1179.
38. Tzikas A. Left Atrial Appendage Occlusion with Amplatzer Cardiac Plug and Amplatzer Amulet: a Clinical Trials Update. *Journal of Atrial Fibrillation* 2017; 10: <https://doi.org/10.4022/jafib.1651>
39. Korsholm K, Nielsen K, Jensen J, et al. Transcatheter left atrial appendage occlusion in patients with atrial fibrillation and a high bleeding risk using aspirin alone for post-implant antithrombotic therapy. *EuroIntervention* 2017; 12: 2075–2082.
40. Weise FK, Bordignon S, Perrotta L, et al. Short-term dual antiplatelet therapy after interventional left atrial appendage closure with different devices. *EuroIntervention* 2018; 13: 2138–2146.
41. Srivastava MC, See VY, Dawood MY, et al. A review of the LARIAT device: insights from the cumulative clinical experience. *SpringerPlus* 2015; 4: <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1289-8>
42. Han FT, Bartus K, Lakkireddy D, et al. The effects of LAA ligation on LAA electrical activity. *Heart Rhythm* 2014; 11: 864–870.
43. Afzal MR, Kanmanthareddy A, Earnest M, et al. Impact of left atrial appendage exclusion using an epicardial ligation system (LARIAT) on atrial fibrillation burden in patients with cardiac implantable electronic devices. *Heart Rhythm* 2015; 12: 52–59.