

Przezskórne zamknięcie uszka lewego przedsionka przy użyciu okludera Amplatzer® Cardiac Plug u pacjentów z migotaniem przedsionków i wysokim ryzykiem udaru mózgu – wczesne doświadczenia

Transcatheter closure of left atrial appendage with the Amplatzer® Cardiac Plug in patients with atrial fibrillation and high risk of thromboembolic events – early experience

Marcin Demkow¹, Adam Witkowski¹, Łukasz Cedzyński¹, Marek Konka², Jai-Wun Park³, Anna Wojno⁴, Tomasz Hryniewiecki⁵, Witold Rużyłto¹

¹ I Klinika Choroby Wieńcowej i Samodzielna Pracownia Hemodynamiki, Instytut Kardiologii, Warszawa

² Klinika Wad Wrodzonych Serca, Instytut Kardiologii, Warszawa

³ ASKLEPIOS Klinik Harburg, I Medizinische Abteilung, Hamburg, Niemcy

⁴ Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Instytut Kardiologii, Warszawa

⁵ Oddział Diagnostyki Jednodniowej, Instytut Kardiologii, Warszawa

Abstract

Background: Atrial fibrillation is the most common arrhythmia in patients beyond 65 years of age. Several of those patients have contraindications to coumadin treatment. Ninety percent of atrial thrombi related to atrial fibrillation are found in the left atrial appendage.

Aim: We present our early experience with the left atrial appendage transcatheter closure using the Amplatzer® Cardiac Plug.

Methods: Transcatheter closure was performed in general anaesthesia and under transoesophageal echocardiography control in three patients aged 69, 73 and 61 years (two female). All had atrial fibrillation with high risk of thromboembolic events (CHADS₂ score ≥ 2 points). In all of them coumadin treatment was contraindicated.

Results: The procedure time was 112, 109 and 60 min (fluoroscopy time: 25, 29 and 12,5 min). The Amplatzer® Cardiac Plugs of 24, 26 and 22 mm were implanted successfully and without complications. The day after, transthoracic echocardiogram revealed proper position of the implant and complete occlusion of the appendage in all patients. The patients were discharged on antiplatelet treatment.

Conclusion: Transcatheter left atrial appendage closure with the Amplatzer® Cardiac Plug may be a promising therapeutic option for patients with atrial fibrillation-related high risk of thromboembolic events and with contraindications to anti-vitamin K treatment.

Key words: atrial fibrillation, brain stroke, transcatheter closure of left atrial appendage

Kardiologia Polska 2010; 68: 250-254

Wstęp

Migotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation*, AF) jest nadal najczęstszą złożoną postacią zaburzeń rytmu serca w praktyce klinicznej. Częstość występowania AF wzrasta wraz z wiekiem, ulegając podwojeniu w każdej dekadzie powyżej 55. roku życia [1]. Pacjenci z AF mają 5-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia niedokrwiennego udaru mózgu, który stanowi główną przyczynę niepełnosprawności i zgonu w tej grupie chorych [2]. Szacuje się, iż ponad 90% wszystkich skrzeplin u pacjentów z AF powstaje w uszku lewego przedsionka (ang. *left atrial appendage*, LAA) [3]. Podstawową metodą leczenia

nadal pozostaje przewlekła doustna terapia przeciwzakrzepowa (ang. *chronic oral anticoagulation*, COA) [2]. Leczenie u poszczególnych pacjentów z AF ustala się na podstawie różnych skal określających stopień ryzyka wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych. Najczęściej stosowana jest skala CHADS₂ (Tabela I). Metaanaliza 29 badań klinicznych (m.in. AFFIRM, PIAF, RACE) obejmująca 28 044 pacjentów wykazała aż 64-procentowe zmniejszenie ryzyka względnego wystąpienia udaru mózgu w grupie leczonej doustnymi preparatami antagonistów witaminy K (ang. *vitamin K antagonist*, VKA) [4]. Leczenie to ma swoje ograniczenia i jest prze-

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Marcin Demkow, I Klinika Choroby Wieńcowej i Samodzielna Pracownia Hemodynamiki, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa, tel.: +48 22 815 40 14, faks: +48 22 343 45 02, e-mail: mdemkow@ikard.pl

Tabela I. Skala ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych (CHADS₂)

<i>Congestive heart failure</i>	zastoinowa niewydolność serca (lub frakcja wyrzutowa LV ≤ 35%)	1 pkt
<i>Hypertension</i>	nadciśnienie tętnicze	1 pkt
<i>Age ≥ 75 years</i>	wiek ≥ 75 lat	1 pkt
<i>Diabetes mellitus</i>	cukrzyca	1 pkt
<i>Stroke</i>	przebyty udar mózgu lub TIA	2 pkt

LV – lewa komora, TIA – przemijający atak niedokrwienny mózgu

ciwwskazane u 14–47% osób z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych. Wąski zakres terapeutyczny, konieczność dokładnego monitorowania, interakcje farmakologiczne z lekami i pożywieniem, a także wzrost ryzyka krwawień wewnątrzczaszkowych wśród osób > 75. roku życia sprawiają, iż szacowany wskaźnik przerywania leczenia wynosi 38% na rok [5].

Alternatywą do leczenia farmakologicznego dla opisywanej grupy chorych może być przeszskórne zamknięcie LAA stanowiącego źródło ok. 90% skrzeplin odpowiedzialnych za udar niedokrwienny w przebiegu AF [3].

Kandydatami do zastosowania tej metody są chorzy z AF niezwiązanym z zastawkową wadą serca i z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych (w skali CHADS₂ ≥ 2 pkt) mający jednocześnie przeciwwskazania do przewlekłego leczenia antykoagulantem. Do tych zabiegów kwalifikowani są również pacjenci, u których leczenie przeciwzakrzepowe jest nieskuteczne (zatory systemowe pomimo terapeutycznego wskaźnika krzepnięcia) lub którzy nie są w stanie kontrolować terapii doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi.

Celem niniejszego doniesienia jest przedstawienie wczesnych wyników pierwszych zabiegów przeszskórnego zamknięcia LAA za pomocą okludera Amplatzer® Cardiac Plug.

Metody

Pacjenci

Zabieg przeszskórnego zamknięcia LAA został zaakceptowany przez terenową Komisję Bioetyczną. Każdy z pacjentów wyraził w pełni świadomą zgodę na zabieg i podpisał formularz zaaprobowany przez Komisję.

Pierwsze zabiegi przeszskórnego zamknięcia LAA za pomocą Amplatzer® Cardiac Plug wykonano 27 listopada 2009 r. Zabiegi wykonano u 3 pacjentów (2 kobiety i 1 mężczyzna) z AF, wysokim ryzykiem wystąpienia incydentu zakrzepowo-zatorowego (w skali CHADS₂ ≥ 2 pkt) i przeciwwskazaniami do przewlekłego stosowania VKA (Tabela II). Pacjenci zostali zakwalifikowani do zabiegu przeszskórnego zamknięcia LAA z następujących powodów:

- Pacjent nr 1 (69 lat, mężczyzna), z napadowym AF i chorobą Rendu-Oslera-Webera (wrodzona naczyniakowatość krwotoczna, ang. *hereditary hemorrhagic telangiectasia, Rendu-Osler-Weber syndrome*), przebył udar niedokrwienny mózgu, epizod ostrego niedokrwienia lewej kończyny górnej leczony chirurgicznie (tromboembolektomia). Wielokrotnie miał krwawienia z przewodu pokarmowego oraz jamy nosowej.

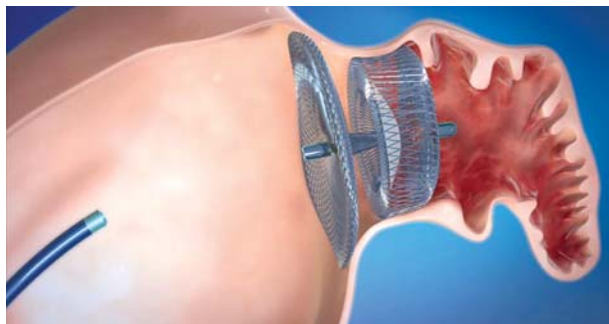
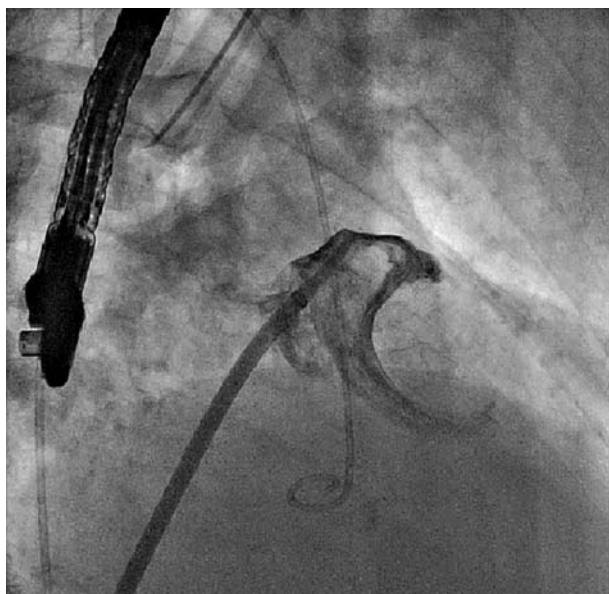
Tabela II. Dane demograficzne i kliniczne pacjentów

	Pacjent nr 1	Pacjent nr 2	Pacjent nr 3
Płeć	mężczyzna	kobieta	kobieta
Wiek [lata]	69	73	61
Migotanie przedsionków	napadowe	utrwalone	napadowe
Cukrzyca	tak	nie	nie
Nadciśnienie tętnicze	tak	tak	nie
Udar mózgu lub TIA	tak (1)	tak (2) TIA (wielokrotnie)	tak (1)
Wynik w skali CHADS ₂ [pkt]	4	4	2
Roczny wskaźnik wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu (bez VKA) na podstawie wyniku w skali CHADS ₂ [%]	8,5	8,5	4,0
Leki przeciwartmyczne i kontrolujące rytm serca	bisoprolol	bisoprolol	bisoprolol
Przyczyna zakwalifikowania do zabiegu	udar mózgu w trakcie leczenia VKA, naczyniakowatość skórna (zespół Rendu-Oslera-Webera)	liczne epizody krwawienia podczas leczenia warfaryną (nos, dziąsła), łatwe siniaczenie, podbiegnięcia krwawe	udar mózgu w trakcie leczenia VKA

TIA – przemijający atak niedokrwienny mózgu, CHADS₂ – skala ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych, VKA – antagoniści witaminy K (acenokumarol, warfaryna), (1),(2) – liczba udarów niedokrwiennych mózgu

Tabela III. Parametry uszka lewego przedsionka (wg badania TEE) oraz rozmiar zastosowanego okludera [mm]

	Pacjent nr 1	Pacjent nr 2	Pacjent nr 3
Średnica uszka w ujściu	18	20	15
Długość uszka	29	31	30
Średnica zastosowanego okludera Amplatzer® Cardiac Plug	24	26	22

**Rycina 1.** Schemat wyjaśniający działanie Amplatzer® Cardiac Plug (za zgodą AGA Medical Corporation)**Rycina 2.** Obraz radiologiczny uszka lewego przedsionka wypełnionego kontrastem podanym przez cewnik

- Pacjentka nr 2 (73 lata), z utrwalonym AF, przeżyła dwa udary mózgowo i wielokrotnie epizody przejściowego niedokrwienia mózgu. Wykluczono u niej leczenie przeciwzakrzepowe z powodu nawracających licznych krwawień z nosa, dziąseł i łatwego siniaczenia w trakcie tej terapii.
- Pacjentka nr 3 (61 lat), z napadowym AF, przeżyła udar niedokrwienno mózgu pomimo leczenia VKA i terapeutycznego wskaźnika INR.

Przed zabiegiem u wszystkich chorych wykonano przezprętykowe badanie echokardiograficzne w celu oceny obecności skrzepliny i pomiaru wielkości LAA – zmie-

rzo wymiary w ujściu, części środkowej oraz określono jego długość (Tabela III).

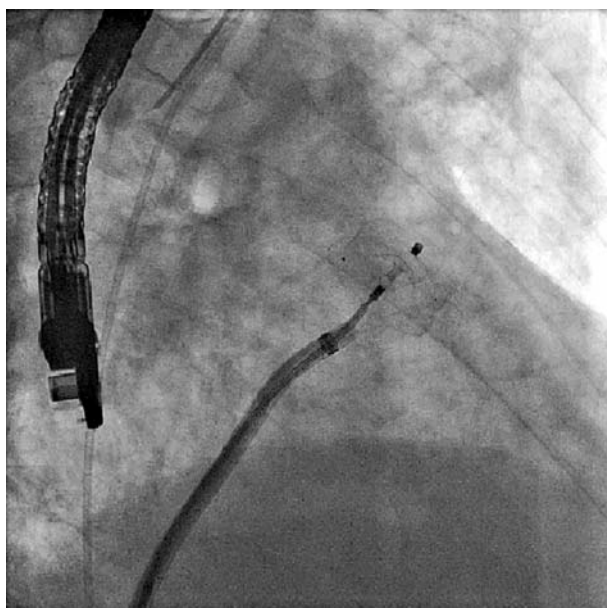
Implant

Urządzenie wykonane jest z siatki z drutu nitinolowego uformowanej w kształcie dwóch krążków oddzielonych wąskim przegubem. Krążek dystalny (płat, ang. *lobe*), który umieszczany jest w jamie LAA, jest grubszy (6,5 mm), a jego średnica świadczy o wymiarze okludera. Krążek ten ma na swoim obwodzie druciane włoski – haczyki mocujące w ścianie uszka. Krążek bliższy jest cienki, ma średnicę o 4–6 mm większą od krążka dystalnego i rozprężany jest tak, aby pokryć ujście LAA od strony jamy lewego przedsionka. Implant produkowany jest w średnicach 16–30 mm. Okluder zaczepiany jest na przewodniku przez nakręcenie. Do wszczepienia stosuje się długie koszulki dostarczające. Zasada działania polega na wypełnieniu jamy LAA przez grubszy krążek dystalny i pokryciu ujścia LAA przez cienki krążek proksymalny (Rycina 1). Do zamknięcia LAA dochodzi przez wykrzepienie krwi na wmontowanych łatkach poliestru z następczą endotelializacją.

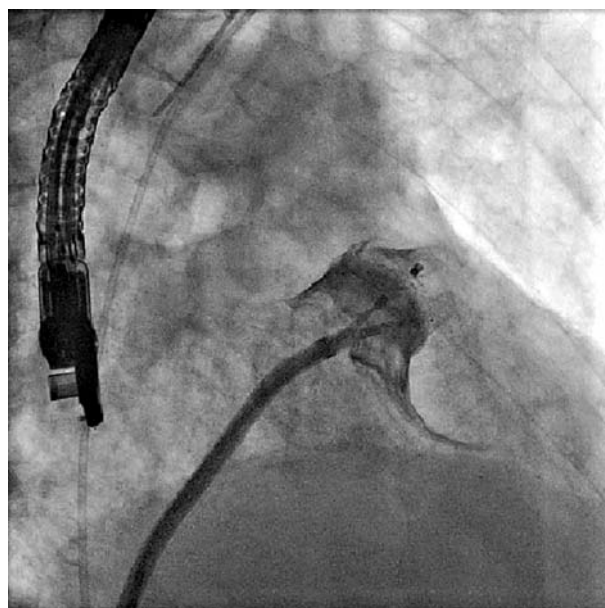
Zabieg

Zabiegi wykonano w znieczuleniu ogólnym z intubacją dotchawiczą pod kontrolą wielopłaszczyznowej echokardiografii przezprętykowej. Rozmiar okludera dobierano na podstawie echokardiograficznego pomiaru wielkości LAA w miejscu, gdzie część beleczkowana ściany serca przechodzi w część gładką. Rozmiar okludera miał być większy o 2–5 mm od tego pomiaru. Koszulkę dostarczającą wprowadzano przez żyłę udową, prawy przedsionek i przegrodę do lewego przedsionka i ujścia LAA. U dwóch pierwszych pacjentów koszulkę dostarczającą wprowadzano do ujścia LAA po uprzednim nakłuciu przegrody międzyprzedsionkowej igłą transseptalną. U trzeciej pacjentki nakłuciu przegrody nie było konieczne ze względu na drożność otworu owalnego. W celu dokładnej oceny anatomii LAA wykonywano angiografię przez koszulkę dostarczającą w trzech projekcjach w prawym skosie: bez odchylenia, z odchyleniem głowowym i z odchyleniem ogonowym. Jedną z tych projekcji wybierano jako optymalną do wykonania zabiegu (Rycina 2).

Okluder zamontowany na przewodniku wsuwano przez koszulkę dostarczającą, której koniec znajdował się w miejscu, gdzie przewidywano wszczepienie. Stopniowe wysuwanie okludera z koszulki na zewnątrz powodowało rozprężenie dalszego dysku w jamie LAA. Pozycję oraz stabilność implantu sprawdzano w badaniu echokardio-



Rycina 3. Siatka implantu w uszku lewego przedsionka, przed odczepieniem od prowadnika



Rycina 4. Uszko lewego przedsionka wypełnione okluderem – kontrast nie przedostaje się do uszka

graficznym i pod monitorem RTG. Następnie przez stopniowe ściągnięcie koszulki rozprężano krążek proksymalny implantu tak, aby pokrył ujście LAA (Rycina 3.). Ponownie sprawdzano pozycję i stabilność implantu. Okluder uwalniano poprzez odkręcenie prowadnika (Rycina 4.). Pacjenta wybudzano bezpośrednio po zabiegu w pracowni hemodynamiki, a hemostazę uzyskiwano za pomocą opatrunku uciskowego w miejscu nakłucia żyły w pachwinie. Pacjenci byli uruchamiani następnego dnia rano.

Przed zabiegiem podawano jednorazowo cefazolinę (1 g i.v.). W trakcie zabiegu stosowano heparynę niefrakcjonowaną w dawce zabezpieczającej czas krzepnięcia po aktywacji (ACT) powyżej 250 s. Przez co najmniej dwie doby przed zabiegiem stosowano kwas acetylosalicylowy (ASA) w dawce przeciwplatekowej. Następnego dnia po zabiegu podawano kłopidogrel w dawce 300 mg. Pełne leczenie przeciwplatekowe (ASA w dawce 75 mg i kłopidogrel 75 mg) zalecano następnie przez 6 miesięcy, a później ASA w dawce 150 mg bezterminowo. Profilaktykę infekcyjnego zapalenia wsierdza związaną z implantem zalecano przez 6 miesięcy po zabiegu. Nie zalecano leczenia doustnym antykoagulantem.

Wyniki

Czas trwania zabiegu wynosił 112, 109 i 60 min, a czas skopii – 25, 29 i 12,5 min. U pierwszego i drugiego pacjenta po rozprężeniu implantu w LAA uznano, że wielkość okludera jest niewystarczająca. Implant usunięto, wciągając go do koszulki dostarczającej, i wszczepiono skutecznie większy okluder. Ostatecznie wszczepiono implanty wielkości 24, 22 i 26 mm (Tabela III). Nie było powikłań okołozabiegowych. W dniu po zabiegu wszystkim chorym wykonano przezklatkowe badanie echokardiograficzne, w którym stwierdzono

prawidłowe położenie okludera w LAA bez cech przecieku do uszka.

Omówienie

Skąd wziął się pomysł zamykania LAA u pacjentów z AF i wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań zatorowych? Metaanaliza badań echokardiograficznych, obserwacji chirurgicznych i autopsyjnych wykazała, że ponad 90% skrzepin w lewym przedsionku u pacjentów z niereumatycznym AF znajduje się w LAA [7]. Pierwszą próbę operacyjnego usunięcia LAA opisano w 1948 r. [8]. Ze względu na inwazyjny charakter, chirurgiczne zamknięcie lub resekcję LAA w celu redukcji ryzyka zatorów przeprowadza się obecnie „przy okazji” operacji wykonywanych z innych przyczyn [9]. Wykluczenie z krążenia LAA mniej inwazyjnymi technikami przezcewnikowymi w celu profilaktyki zatorów serc pochodnych jest logicznym następstwem powyższych obserwacji.

Dotychczas przeznaczeniowo zamknięcie LAA było i pozostaje nadal zabiegiem przeznaczonym dla pacjentów, którzy nie mogli być przewlekłe leczeni doustnym antykoagulantem. Pierwsze zabiegi przeznaczeniowe z zastosowaniem urządzenia przeznaczonego specjalnie do tego celu (*Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion, PLAATO*) zaczęto wykonywać w 2001 r. [10]. Niedawno ukazały się 5-letnie wyniki badania z implantem PLAATO (prospektywne badanie bez randomizacji prowadzone w 10 ośrodkach w USA i Europie) obejmującego 64 pacjentów z utrwalonym lub napadowym AF i wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów zatorowo-zakrzepowych, którzy nie byli kandydatami do przewlekłego leczenia VKA. Wyniki tego badania są zachęcające. Obserwowano tylko jedno duże zdarzenie

niepożądane związane z samym zabiegiem (tamponada). W 5-letniej obserwacji odnotowano poza tym 7 zgonów, 5 poważnych udarów mózgu, 3 mniejsze udary mózgu, 1 prawdopodobne krwawienie wewnątrzczaszkowe zakończone zgonem i 1 zawał mięśnia sercowego. W porównaniu z oczekiwanym ryzykiem wystąpienia udarów (zgodnie ze skalą CHADS₂), częstość udarów w średnio 3,8-letniej obserwacji w badanej grupie pacjentów była mniejsza o prawie połowę (42%) [11].

W latach 2004–2005 wykonano w naszym ośrodku 5 skutecznych zabiegów zamknięcia LAA z wykorzystaniem systemu PLAATO w grupie 6 chorych z AF i wysokim ryzykiem wystąpienia mózgowych incydentów niedokrwiennych (u 1 chorego próba zakończyła się niepowodzeniem z powodu niesprzyjającej anatomii LAA). Nie było powikłań i u żadnego pacjenta w okresie obserwacji wynoszącym 48–59 miesięcy (mediana 54 miesiące) nie wystąpił epizod zatorowy. Pacjenci nie przyjmowali leków przeciwzakrzepowych po zabiegu [12]. Obecnie system PLAATO nie jest dostępny do zastosowania klinicznego.

Ostatnio ukazało się doniesienie dotyczące wyników wieloośrodkowego badania z randomizacją PROTECT AF. W badaniu tym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo przeznaczeniowego zamknięcia LAA w porównaniu z leczeniem warfaryną u pacjentów z AF (badanie równoważności – *non-inferiority*). Zrandomizowano 707 pacjentów w stosunku 2 : 1 do grupy, w której wszczepiano inny okluder (*WATCHMAN Left Atrial Appendage System*) i po 45 dniach od zabiegu odstawiano leczenie przeciwzakrzepowe ($n = 463$), oraz do grupy pacjentów leczonych warfaryną (grupa kontrolna, $n = 244$). Okres obserwacji wynosił 1065 pacjentolat. Stwierdzono nie gorszą skuteczność zabiegu w zapobieganiu epizodom zatorów systemowych i zgonów w porównaniu z leczeniem farmakologicznym. W pierwszej grupie stwierdzono większą liczbę zdarzeń niepożądanych, które najczęściej występowały w okresie okołozabiegowym (najczęściej poważne wysięki osierdziowe – ok. 5%). Średni okres obserwacji wyniósł 14 miesięcy. Wniosek z badania PROTECT AF był taki, że zamknięcie LAA może stanowić alternatywę do przewlekłego leczenia warfaryną w celu prewencji udarów u pacjentów z niezastawkowym AF [6]. *WATCHMAN Left Atrial Appendage System* jest obecnie dostępny do zastosowania klinicznego.

Amplatzer® Cardiac Plug (AGA Medical Corporation) jest nowym systemem wprowadzanym obecnie w Europie. Od grudnia 2008 r. wykonano ponad 200 implantacji. W 2010 r. planowane jest rozpoczęcie badania klinicznego z wykorzystaniem opisywanego urządzenia w USA [13]. Nasze pierwsze doświadczenia z tym implantem dotyczą 3 pacjentów z AF i wysokim ryzykiem wystąpienia incydentu zatorowozakrzepowego (wynik w skali CHADS₂ ≥ 2 pkt). Wszystkie zabiegi wykonano skutecznie i bez powikłań. Żaden z pacjentów nie jest leczony antykoagulantem.

Na podstawie naszych wcześniejszych i ostatnich doświadczeń wydaje się, że nowy system jest bardziej przyjazny dla pacjenta i operatora oraz może mieć szersze zastosowanie ze względu na anatomię LAA. Ponieważ doświadczenia światowe z tym implantem są jeszcze stosunkowo ograniczone, a obserwacje krótkie, Komisja Etyczna wyraziła zgodę na wykonanie pierwszych pięciu zabiegów i zaleciła przedstawienie ich wyników. Należy podkreślić, że zabieg nie jest leczeniem alternatywnym do leczenia antykoagulantem, lecz leczeniem proponowanym pacjentom z przeciwwskazaniami do przewlekłego leczenia antykoagulantem lub u których leczenie przeciwzakrzepowe jest nieskuteczne (zatory systemowe pomimo terapeutycznego wskaźnika krzepnięcia), lub którzy nie są w stanie kontrolować terapii doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi.

Piśmiennictwo

1. Kosior DA, Opolski G. Migotanie przedsionków – postępy farmakoterapii, rewizje standardów postępowania. *Przewodnik Lekarza* 2004; 7: 75-9.
2. Crystal E, Connolly SJ. Role of oral anticoagulation in management of atrial fibrillation. *Heart* 2004; 90: 813-7.
3. Onalan O, Crystal E. Left atrial appendage exclusion for stroke prevention in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke* 2007; 38: 624-30.
4. Efficacy of antithrombotic treatment in non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-86.
5. Möbius-Winkler S, Schuler GC, Sick PB. Interventional treatments for stroke prevention in atrial fibrillation with emphasis upon the WATCHMAN device. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 64-9.
6. Holmes DR, Reddy VI, Doshi SK, et al. (for the PROTECT AF Investigators). Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke on patients with atrial fibrillation: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2009; 374: 534-42.
7. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 755-9.
8. Madden J. Resection of the left auricular appendix. *JAMA* 1948; 140: 769-72.
9. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 406-26.
10. Sievert H, Lesh MD, Trepels T, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience. *Circulation* 2002; 105: 1887-9.
11. Block PC, Burstein S, Casale PN, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion for patients in atrial fibrillation suboptimal for warfarin therapy: 5-year results of the PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 7: 594-600.
12. Kukuta K, Kłopotowski M, Konka M, et al. Zamknięcie uszka lewego przedsionka u chorych wysokiego ryzyka z migotaniem przedsionków – obserwacja długoterminowa. *Post Kardiol Interv* 2009; 5: 51-7.
13. Dane firmy AGA Medical Corporation – kontakt osobisty.