

Profylaxe cévní mozkové příhody/tranzitorní ischemické ataky z pohledu intervenčního kardiologa

Bronislav Janek

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Mozková mrtvice je v ekonomicky rozvinutých zemích jednou z nejčastějších příčin trvalé invalidity a úmrtí. Ischemické cévní mozkové příhody a tranzitorní ischemické ataky představují 85 % všech těchto příhod. Text se zabývá dvěma hlavními příčinami vzniku centrálního trombembolismu – nevalvulární fibrilací síní a paradoxní embolizací při průkazu otevřeného foramen ovale a možnostmi katetrizační léčby v jejich profylaxi.

Klíčová slova: cévní mozková příhoda, profylaxe, katetrizační léčba.

Stroke and/or transient ischemic attack prophylaxis from the perspective of an interventional cardiologist

Stroke is one of the most common causes of permanent disability and death in economically developed countries. Ischemic strokes and transient ischemic attacks account for 85% of all these events. The paper deals with two the main causes of central thromboembolism: non-valvular atrial fibrillation and paradoxical embolization with evidence of patent foramen ovale as well as the possibilities of catheterization treatment in their prophylaxis.

Key words: stroke, prophylaxis, catheterization.

Mozková mrtvice je v ekonomicky rozvinutých zemích druhou až třetí nejčastější příčinou smrti u dospělých a hlavním faktorem vedoucím k funkčnímu tělesnému poškození a k trvalé invaliditě. Ischemická cévní mozková příhoda (iCMP) resp. tranzitorní ischemická ataka (TIA – nevyvine se permanentní ischemické ložisko mozku; neurologické příznaky zpravidla odeznívají do 24 hodin bez patrných reziduí) jsou nejčastějšími typy CMP. Přestavují 85 % z nich a jejich roční výskyt v České republice přesahuje 18 000 případů (1).

Z pohledu kardiologa nás nejvíce zajímají embolické příhody mající vztah k levostranným srdečním oddílům. Emboly pocházející z této lokalizace bývají často velké a vedou ke katastrofickým následkům končícím smrtí nemocného nebo rozsáhlou funkční poruchou a trvalou invaliditou. Přehled nej-

častějších zdrojů embolizace do centrálního nervstva uvádí tabulka č. 1.

Nevalvulární fibrilace síní

Nevalvulární fibrilace síní (NVFS) je nejčastějším zdrojem trombembolismu (TE). Její výskyt stoupá s věkem, stejně jako výskyt přidružených závažných chorob (hypertenze, diabetes, ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin, renální a jaterní poruchy apod.). Pacienti s NVFS mají 3 až 5násobné riziko vzniku iCMP (2). To lze přičíst na vrub stagnace krevního proudu v oušku levé síně (OLS), což podporuje vznik trombů v tomto místě a jejich následnou embolizaci. Prevence vzniku trombů antitrombotickou terapií pomocí kyseliny acetylsalicylové (ASA) je nedostatečná (3) a duální antitrombotická terapie nevykazuje podstatné vylepšení, navíc

zvýšuje riziko vzniku krvácivých komplikací nejméně na úroveň Warfarinu.

Warfarin u NVFS

V primární i sekundární prevenci TE je od 90. let minulého století dokumentována pozoruhodná redukce vzniku iCMP o 68 % a celkové mortality o 26 % při léčbě Warfarinem oproti placebo nebo žádné terapii (4).

Ze stejného období pocházejí skórovací systémy ke stratifikaci rizika vzniku CMP u NVFS. Jejich účelem bylo usnadnit rozhodování o momentu, kdy je již nutné zavedení orální antikoagulační terapie (OAK). V doporučených postupech Evropské kardiologické společnosti (adoptovaných Českou kardiologickou společností) se doporučuje používat schéma zohledňující srdeční selhání, hypertenzi, věk, diabetes

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Bronislav Janek, CS.c., brja@ikem.cz

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog. 2022;21(1):19-26

Článek přijat redakcí: 30. 12. 2021

Článek přijat po přepracování: 15. 2. 2022

Článek přijat k publikaci: 27. 2. 2022

mellitus, anamnézu CMP nebo tranzitorní ischemické ataky (TIA), cévní onemocnění a pohlaví, tzv. CHA₂DS₂-VASC skóre (tabulka 2) (podle (5)). Podle těchto doporučení je OAK indikována již při skóre 1 a více u mužů a 2 a více u žen.

Na druhé straně OAK přináší riziko krvácivých komplikací. K jeho zhodnocení byly rovněž vytvořeny skórovací systémy, z nichž nejlepší evidenci pro predikci vzniku krvácení má skóre HAS-BLED (tabulka 3) (podle (5)).

Užívání Warfarinu, což je orální inhibitor vitamínu K, má řadu úskalí: výraznou

interindividuální variabilitu účinné dávky, úzké terapeutické rozmezí s udržováním INR mezi 2–3, závislost účinku na dietě, interakce s alkoholem a léky, pomalý nástup i pokles účinku a konečně i nutnost pravidelné monitorace účinnosti léčby s častými úpravami dávkování. Rovněž je přítomno riziko závažných krvácení i při terapeutické hladině léku, z nichž nejzávažnější je intrakraniální krvácení. Přehled klinicky významných krvácivých komplikací ukazuje tabulka 4.

Lze vysadit OAK?

Pokud je u permanentní fibrilace síní indikace k OAK, je tato léčba doživotní. I po úspěšné katetrizační léčbě fibrilace síní je OAK nadále po delší dobu podávána a pokud mají pacienti vysoké CHA₂DS₂-VASC skóre, pak trvale. Proto byl vypracován koncept uzavěru ouška levé síně (left atrial appendage closure – LAAC). Jedná se o metodu, kdy okludérem uzavřeme a od krevního oběhu oddělíme predilekční místo vzniků trombů a následně je OAK ukončena (6). Od roku 2001, kdy proběhla první implantace okludéru ouška levé síně, bylo zkoušeno vícero instrumentů. Nicméně větší randomizované klinické studie srovnávající OAK a LAAC byly provedeny jen dvě – PROTECT AF a PREVAIL (7, 8). Účinnost LAAC

v těchto studiích v prevenci CMP, systémové embolizace nebo kardiovaskulární smrti byla podobná jako u OAK. LAAC byl spojen se snížením rizika invalidizující nebo fatální CMP a hemoragické CMP o 78 %.

V obou studiích byl po dobu 45 dní po LAAC podáván Warfarin a teprve poté byli nemocní převedeni na duální protidestičkovou terapii clopidogrelem a ASA na 6 měsíců a pak léčeni monoterapií ASA. Důvodem tohoto protokolu byla obava ze vzniku trombů na okludérech do doby, než bude jejich povrch plně endotelizován.

Zhodnocení incidence a klinického významu trombů na okludérech byla věnována metaanalýza randomizovaných, ale i observačních studií a registrů z roku 2018 (9). Celkem bylo zhodnoceno 66 studií s celkem 12 033 pacienty (široký rozptyl mezi 12 až 1 739 pacienty). Skóre CHA₂DS₂-VASC i HAS-BLED byly vysoké – 4,1 ± 1,6, resp. 3 ± 1,3, což ukazuje na vysoce rizikové nemocné s průměrným věkem 73 ± 9,2 roky. Použité okludéry byly v 81 % dva nejrozšířenější systémy: WATCHMAN (Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts) ve 48 %, AMPLATZER Cardiac Plug (AMPLATZER, Aga Medical Corporation, Golden Valley, Minnesota) v 19 % a jeho nástupce Amulet ve

Tab. 1. Zdroje embolizace do CNS

Levé srdce
- Fibrilace síní: vč. stavů po RFA, elektricky izolované ouško LS i při sinusovém rytmu - Mitrální stenóza, aortální stenóza - Tromby v levé komoře (po IM, aneurysma LK) - Metalické chlopenní náhrady (při neúčinném INR) - Mykotické embolizace – endokarditida
Paradoxní embolizace via PFO
Prokázaná žilní trombóza nebo trombóza in-situ mezi listy PFO
Kryptogenní iCMP: ESUS (embolic stroke of undetermined source) – nejištěn zdroj embolie; přibližně 17 % všech příhod)
Aorta, karotidy: ateroskleróza, disekce, stentgrafty
Zkratky: RFA – radiofrekvenční ablace; LS – levá síň; IM – infarkt myokardu; LK – levá komora; INR – mezinárodní normalizovaný poměr; PFO – patentní foramen ovale

Tab. 2. Skóre CHA₂DS₂-VASC

Rizikový faktor	Body	Komentář
C Městnavé srdeční selhání Klinická nebo objektivní střední až závažná dysfunkce LK nebo HKMP	1	Nedávné dekompenzované srdeční selhání bez ohledu na EF LK (zahrnující tedy HFpEF i HFrEF) nebo přítomnost (včetně asymptomatické) střední až závažné systolické dysfunkce LK podle zobrazovacích metod. HKMP přináší zvýšené riziko CMP a léčba OAC je užitečná k redukci CMP.
H Hypertenze Nebo na antihypertenzní léčbě	1	Hypertenze může vyústit v cévní změny, které predisponují ke vzniku CMP a jednou dobře korigovaný TK nemusí být dobře korigovaný dlouhodobě. Optimální cílový TK spojený s nejnižším rizikem CMP je 120–129/< 80 mmHg.
A Věk ≥ 75 let	2	Věk je silný faktor rizika CMP a většina populačních kohort ukazuje, že riziko CMP roste od 65 let. Riziko závislé na věku je kontinuální, ale z důvodu zjednodušení a praktičnosti náleží 1 bod věku 65–74 let a 2 body věku ≥ 75 let.
D Diabetes mellitus Léčba perorálními antidiabetiky a/nebo inzulinem nebo glykémie na lačno 7 > mmol/l	1	Diabetes mellitus je dobře zavedený rizikový faktor CMP a nedávno byl zjištěn vztah vyššího rizika CMP k delšímu trvání diabetu a k přítomnosti poškození cílových orgánů diabetem, např. retinopatií. Oba typy (1 a 2) diabetu přinášejí u pacientů s FS podobné tromboembolické riziko, ačkoli riziko může být lehce vyšší u pacientů < 65 let s diabetem typu 2 ve srovnání s pacienty s diabetem typu 1.
S Cévní mozková příhoda Dřívější CMP, TIA nebo tromboembolismus	2	Předchozí CMP, TIA nebo systémová embolizace nesou zvláště vysoké riziko iCMP, a tudíž mají váhu 2 bodů. Ačkoli byli pacienti s intrakraniálním krvácením (včetně hCMP) vyloučeni z randomizovaných studií, mají vysoké riziko iCMP a nedávné observační studie naznačují, že tito pacienti mohou profitovat z OAC.
V Cévní onemocnění Angiograficky signifikantní ICHS, dřívější infarkt myokardu, periferní arteriální postižení nebo aortální plát	1	Vaskulární onemocnění (onemocnění periferních tepen nebo infarkt myokardu) zvyšuje riziko o 17–22 %, zvláště u asijských pacientů. Angiograficky významná ICHS je také u pacientů s FS nezávislým rizikovým faktorem ischemické CMP. Komplexní aortální plát v descendentní aortě jako ukazatel významného cévního onemocnění je také silným prediktorem ischemické CMP.
A Věk 65–74 let	1	Viz výše. Nedávná data z Asie naznačují růst rizika CMP od 50–55 let, proto by se mohlo u asijských pacientů použít modifikované skóre CHA ₂ DS ₂ -VASC.
Sc Pohlaví (ženy)	1	Spíše modifikátor než rizikový faktor CMP.
Maximální skóre	9	

CMP – cévní mozková příhoda, EF – ejekční frakce, hCMP – hemoragická CMP; HKMP – hypertrofická kardiomyopatie; HFpEF – srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí; hFrEF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí; iCMP – ischemická CMP; LK – levá komora; OAC – perorální antikoagulancia; TIA – tranzitorní ischemická ataka, TK – krevní tlak

Tab. 3. Klinické rizikové faktory ve skóre HAS-BLED

Rizikový faktor a definice		Body
H	Nekorigovaná hypertenze (STK > 160 mmHg)	1
A	Abnormální renální a/nebo jaterní funkce (dialýza, transplantace, koncentrace kreatininu v séru > 200 µmol/l, bilirubin > 2x, respektive AST/ALT/ALP > 3x nad horním limitem normy)	1 (pro každý)
S	CMP (dřívější iCMP nebo hCMP)	1
B	Anamnéza nebo predispozice krvácení (dřívější větší krvácení nebo anémie či významná trombocytopenie)	1
L	Labilní INR (TTR < 60 % u pacientů léčených antagonisty vitamínu K)	1
E	Starší pacienti (věk > 65 let nebo extrémní křehkost)	1
D	Léky nebo excesivní příjem alkoholu (souběžné užívání NSA nebo protidestičkové léčby)	1 (pro každý)
Maximální skóre		9

ALP – alkalická fosfatáza; ALT – alanin aminotransferáza; AST – asparát aminotransferáza; CMP – cévní mozko-vá příhoda; NSA – nesteroidní antiflogistika; iCMP – ischemická CMP; INR – mezinárodní normalizovaný poměr; hCMP – hemoragická CMP; STK – systolický krevní tlak; TTR – doba v terapeutickém rozmezí

Tab. 4. Klinicky významné krvácivé komplikace

Mozkové krvácení
■ intracerebrální
■ subarachnoideální
Subdurální hematom
Intraokulární krvácení
Rekurentní pulmonální krvácení
Krvácení do GIT (zejména pokud je nekorigovatelné)
Recidivující hematurie
Při opakovaných pádech

14 % (Amulet, Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois).

Incidence trombů byla nízká – 3,8 %, nicméně většina z nich byla zaznamenána až po 6 měsících od implantace resp. 85 % z nich bylo nalezeno po 45. dni od implantace. Z tohoto hlediska je dočasná OAK po implantaci tak, jak byla použita u zmíněných randomizovaných studií, zcela nepřínosná.

Přítomnost trombů byla spojena se čtyřnásobně vyšším počtem ischemických příhod (iCMP, TIA a systémová embolizace). Nebyly konzistentně nalezeny klinické prediktory vzniku trombů na okludérech, byť v jednom velkém registru se jako rizikovým jevílo vysazení OAK nebo protidestičkové léčby ihned po výkonu. Jsou zmíněny určité tendence ke vzniku trombů na okludérech týkající se vlastní implantační techniky, zejména hlubší implantace a větších okludérů. Na druhé straně však 89 % nemocných s tromby na okludéru nemělo žádnou ischemickou příhodu a 89 % evidovaných ischemických příhod bylo nalezeno u nemocných bez průkazu trombů na okludérech. Mechanismy vzniku ischemických příhod nejsou tedy jasné. Nejsou spojeny pouze s tromby na okludérech.

Léčba trombů na okludérech byla v naprosté většině případů úspěšná použitím krátkodobé parenterální nebo orální anti-koagulace.

NOAK v léčbě NVFS

Non-vitamin K orální antikoagulantia (NOAK) jsou nové antikoagulační preparáty, které mají dle metaanalýzy z r. 2014 účinnost na redukcí iCMP srovnatelnou nebo lepší než Warfarin. Navíc ale přinášejí relativní redukcí rizika intrakraniálního krvácení o 58 %, relativní redukcí TE o 15 % a celkové mortality o 10 % za cenu menšího vzestupu krvácení do gastrointestinálního traktu (10). Jednodušším dávkováním bez nutnosti ověřování terapeutické hladiny léku vedou k větší adhezenci nemocných k léčbě (11). V současnosti jsou používány selektivní inhibitory faktoru Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) nebo trombinu (dabigatran). V České republice je jejich používání limitováno preskripčními omezeními. Tyto léky předepisují v NVFS následující odbornosti: internista, neurolog, kardiolog, angiolog, hematolog a geriatr:

1. v sekundární prevenci – tj. po i-CMP nebo TIA nebo systémové embolizaci,
2. v primární prevenci za přítomnosti rizikových faktorů, které nejčastěji zahrnují věk nad 75 let, symptomatické srdeční selhání, přítomnost diabetu a hypertenze.

NOAK versus LAAC

Srovnání účinnosti a bezpečnosti provedení LAAC oproti léčbě pomocí NOAK u rizikových nemocných s fibrilací síní provedla jako první česká intervenční randomizovaná

studie PRAGUE 17 (12). Studie byla multicentrická, prospektivní, otevřená a randomizovaná. Navržena byla jako non-inferiorní, iniciovaná byla akademickým prostředím a provedena byla v deseti centrech České republiky. Nemocní byli randomizováni buď k léčbě NOAK (převážně apixabanem v 95,5 %), nebo k LAAC (Amulet v 61 %, Watchman nebo jeho nová generace Watchman flex v 39 %). V obou ramenech bylo nakonec zařazeno po 201 nemocných a byli sledováni s mediánem 20 měsíců. Pacienti byli vysoce rizikováni jak pro vznik TE (CHA₂DS₂-VASc 4,7 ± 1,5 v obou ramenech), tak i rizikováni pro krvácivé komplikace (HAS-BLED 3,0 ± 0,9 resp. 3,1 ± 0,9 v rameni NOAK resp. LAAC). Na konci sledování se ukázalo, že LAAC není horší proti NOAK v prevenci významných komplikací (kardiovaskulárních, neurologických a krvácivých) spojených s fibrilací síní. Roční výskyt primárního ukazatele (sdružený z CMP/TIA, systémového embolismu, kardiovaskulárního úmrtí, klinicky relevantního krvácení a z komplikací spojených s implantací okludéru) byl 11 % resp. 13,4 % u LAAC skupiny resp. NOAK skupiny – p = 0,004 pro non-inferioritu. Krvácivé komplikace se vyskytly 26x u 22 nemocných s NOAK versus 19 příhod u 18 nemocných ve skupině LAAC (13 příhod u 12 nemocných, pokud vyloučíme komplikace vztahující se k implantaci).

Recentně bylo publikováno prodloužené 4leté sledování nemocných (13). Primární ukazatel byl zaznamenán u 49 LAAC pacientů oproti 60 NOAK pacientům (8,6 příhod vs. 11,9 příhod na 100 pacientoroků) a byl konzistentní ve všech podskupinách pacientů. Non-inferiorita LAAC oproti NOAK byla tedy udržena – p = 0,006. Kardiovaskulární smrt byla u 20 LAAC a 30 NOAK nemocných (p = 0,19), non-kardiovaskulární a celková mortalita byly podobné. Ischemickou CMP/TIA prodělalo 16 resp. 15 nemocných v LAAC resp. NOAK rameni.

Statisticky významně méně bylo neprocedurálních krvácení u LAAC oproti NOAK – 29 příhod u 24 pacientů v rameni LAAC oproti 40 příhod u 32 NOAK pacientů – p = 0,039.

Ke škodě výsledků studie se v době pandemie covidu-19 nepodařilo realizovat naplánovanou vyšetření jícnovou echokardiografií ve skupině LAAC. Míra výskytu trom-

bů na okludérech a paraokludérových leaků tak zůstala neznámá, nicméně výskyt CMP a systémového embolismu zůstává v době sledování u obou skupin podobný a nic tedy nesignalizuje pozdní ischemické příhody ve skupině LAAC. Naproti tomu krvácivé komplikace kontinuálně narůstají ve skupině NOAK a nůžky ve výskytu krvácivých komplikací se do budoucna budou asi dále rozevírat.

Výběr okludéru

Srovnání různých typů okludérů navzájem je k dispozici až recentně. Uniformně se srovnávají okludéry Watchman/Watchman flex s okludérem Amulet. Menší evropská studie SWISS-APERO prováděná v osmi centrech ve Švýcarsku, Itálii, Francii a Belgii mezi lety 2018 a 2021 randomizovala nemocné k LAAC buď pomocí Amuletu nebo Watchman/Watchman flex. Randomizovala 221 pacientů do dvou dobře balancovaných skupin stran rizika TE, krvácení a dalších běžných klinických ukazatelů. Primární ukazatel byl složený z ospravedlnitelného přechodu k nerandomizovanému okludéru během LAAC procedury nebo reziduálního plnění OLS při CT angiografii ve 45. dnu sledování. Sekundární ukazatelé zahrnovaly procedurální komplikace, tromby na okludérech, paraokludérový leak při TEE a klinický průběh do 45. dne.

Primární ukazatel nebyl ve skupině Amuletu nižší ve srovnání s Watchmanem. Amulet však vykazoval nižší podíl paraokludérových leaků (13,7 % vs. 27,5 % – $p = 0,020$). Žádný leak u obou systémů nebyl větší než klinicky významných 5 mm. U Amuletu byl evidován větší podíl procedurálních komplikací (9,0 % vs. 2,7 % – $p = 0,047$), především na vrub četnějších krvácivých komplikací. Klinický průběh do 45. dne byl podobný a statisticky se nelišil. Tromby se častěji vyskytly u systému Watchman než Amulet (dle CT angiografie 9,9 % vs. 3,7 % – $p = 0,076$; dle TEE 6,4 % vs. 1,1 % – $p = 0,058$).

Jen o tři měsíce dříve byla publikována velká studie srovnávající Amulet a Watchman (Amulet IDE studie) v prevenci CMP (17). Zařazeno bylo 1 878 pacientů a primární ukazatelé byly bezpečnost (složená z periprocedurálních komplikací, smrti z jakýchkoliv příčin a významného krvácení za 12 měsíců), efektivita (složená z iCMP nebo systémového

embolismu za 18 měsíců) a podíl kompletně uzavřených OLS za 45 dní. Z hlediska Amuletu byla koncipována jako non-inferiorní, protože Amulet byl „nový hráč na hřišti“ a neměl data srovnávající Amulet s OAK na randomizovaném podkladu.

Okludéry se lišily v pooperační strategii OAK: Watchman dodržoval předepsané období 45 dní na Warfarinu následované obdobím duální protidestičkové léčby do 6. měsíce a pak trvalou léčbou užíváním pouze ASA.

Pacienti s LAAC pomocí Amuletu z nemocnice odcházeli buď na duální protidestičkové terapii, nebo monoterapii ASA (dohromady jich bylo 78 %) nebo s OAK podle rozhodnutí operátora, po 45. dni byla OAK vždy ukončena a po 6. měsíci užívali nemocní jen ASA.

Mezinárodní randomizovaná studie probíhala v celkem 108 centrech, z toho byla většina (78 center, 1598 pacientů) v USA. To se později ukázalo jako slabina – v době provádění studie (září 2016 až březen 2018) centra v USA měla minimální zkušenosti s Amuletem, který v té době nebyl v USA schválen k obecnému použití a provedení již tří výkonů s Amuletem pod dohledem proktora opravňovaly k účasti na studii. Komplikace vztahené k proceduře byly pak v rameni Amuletu četnější, zejména na vrub četnějšího výskytu perikardiálního výpotku a embolizace okludéru (4,5 % vs. 2,5 %, $p = 0,02$).

Všechny ostatní ukazatelé však potvrdily non-inferioritu Amuletu a u kompletnosti uzavěru OLS dokonce superioritu.

Bezpečnostní primární ukazatel byl 14,5 % vs. 14,7 % (Amulet vs. Watchman) s $p < 0,001$ pro non-inferioritu. Významné krvácení a smrt z jakýchkoliv příčin byly navzájem podobné – 10,6 % vs. 10,0 % a 3,9 % vs. 5,1 % pro Amulet resp. Watchman. Ukazatel primární efektivity byl identický v obou ramenech (2,8 % vs. 2,8 %). Významné krvácení ve 12 měsících bylo u obou skupin obdobné (11,6 % vs. 12,3 %, Amulet resp. Watchman). Okluze OLS ve 45. dni byla lepší ve skupině Amuletu oproti Watchman – 98,9 % vs. 96,8 %, $p = 0,003$ pro superioritu Amuletu.

Výzkumníci zdůraznili, že Amulet dosáhl kritérií primární bezpečnosti a primární efektivity při srovnání s okludérem Watchman. Úspěšný uzavěr OLS byl vyšší s Amuletem než

systémem Watchman, ale Amulet měl vyšší periprocedurální komplikace u operátorů s omezenými zkušenostmi s tímto systémem. Amulet tedy nabízí bezpečnost a účinnost srovnatelnou se systémem Watchman, navíc s možností propustit pacienta po výkonu bez OAK.

Okludéry při nemožnosti OAK

Existuje řada nemocných, u kterých jsou již před zahájením antikoagulační terapie pro fibrilaci síní přítomny kontraindikace dlouhodobé OAK, a to z neodstranitelných příčin. Další nemocní mají kumulaci jak vysokého $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ skóre, tak i vysoké riziko krvácivých komplikací vyčíslené podle skóre HAS-BLED a jsou proto pro OAK vysoce riziková či vůbec nevhodní. Podle Lunda (16) až 50 % všech nemocných s fibrilací síní je ne zcela vhodných k OAK. V praxi je penetrace OAK vyšší, ale nemalá část, zejména nemocných polymorbidních a starších 80 let, není adekvátně léčena pomocí OAK (ani Warfarinem, ani pomocí NOAK) a jsou ponecháni bez této léčby.

To se odrazilo v amerických Guidelines AHA z roku 2019 a Guidelines Evropské kardiologické společnosti z r. 2020, kde se uvádí, že LAAC je zvláště vhodný pro pacienty s NVFS, kteří mají vysoké riziko CMP a mají kontraindikace k dlouhodobé OAK (14, 15). V České republice adoptujeme evropská doporučení: uzavěr ouška levé síně lze zvážit k prevenci CMP u pacientů s fibrilací síní a kontraindikací k dlouhodobé antikoagulační terapii (třída doporučení IIb, úroveň důkazů B).

Epidemiologii NVFS lze nalézt v Národním registru hrazených zdravotních služeb, který je spravován Ústavem zdravotnických informací a statistiky. Podle tohoto zdroje byla v roce 2019 prevalence NVFS v české populaci 473 327 nemocných a v posledních 5 letech byl dokumentován roční vzestup o cca 5 %.

Z téhož zdroje lze nalézt procento nemocných léčených pomocí OAK. V primární prevenci TE bylo pomocí OAK léčeno 71 % nemocných, v sekundární prevenci 81 % nemocných. Plných 16 % nemocných bylo léčeno pouze monoterapií ASA. Přitom $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ skóre alespoň 2 mělo v primární prevenci 90 % nemocných (18).

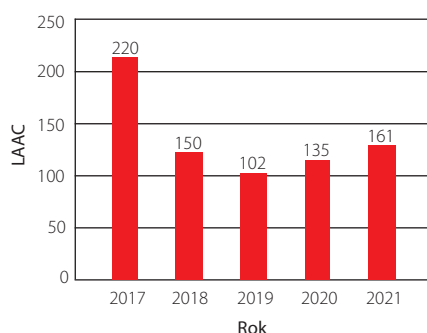
Z různých registrů se uvádí procento nemocných, kteří utrpěli závažné krvácení při OAK mezi 3 % a 5,5 %. Pokud bychom se drželi nižšího údaje (podle 19), pak by při zohlednění výše uvedených čísel bylo v naší populaci ročně zaznamenáno přes 12 500 závažných krvácivých příhod u nemocných s NVFS léčených pomocí OAK.

Kolik procent z uvedeného počtu krvácivých komplikací má odstranitelnou příčinu není známo. I při maximálně optimistickém odhadu, že 90 % příčin krvácení lze eliminovat, stále by zůstávalo kolem 1 250 nemocných s NVFS, u kterých je na místě úvaha o implantaci LAAC.

Jaké jsou počty reálně provedených uzávěrů OLS v jednotlivých letech v České republice ukazuje tabulka 5. Uvedené počty výkonů jsou prováděny v deseti centrech v ČR, relativně vysoké počty výkonů v letech 2017 a 2018 jsou odrazem zařazování nemocných do studie Prague 17. Po jejím skončení došlo ke znatelnému poklesu provedených výkonů a zatím jsme nedosáhli předchozích hodnot, i když je patrný vzestup i v nepříznivé covidové době. Počty výkonů byly získány dotazníkovým šetřením v centrech zabývajících se touto problematikou. Pro srovnání – na Slovensku se tyto výkony provádějí v pěti centrech a v roce 2021 jich bylo provedeno 19.

U implantace okludéru uzavírajícího ouško levé síně se často v odborných textech a zejména při ústních sděleních na odborných akcích hovoří (byť v poslední době snad méně často) o nedostatečné bezpečnosti výkonu, protože se jedná o tzv. „profylaktický výkon“ a ten by měl splňovat bezpečnostní profil blížící se 100 %. Zejména kritici LAAC tento argument vysouvají do popředí.

Graf 1. Počty LAAC v ČR v letech 2017 až 2021



Připomeňme si, že ve velkých randomizovaných a dobře kontrolovaných studiích je bezpečnost LAAC přes 95 %. Argument o „profylaktičnosti“ výkonu nemůže podle mého názoru obstát. Zejména u stavů, kdy je jasná indikace k OAK, a ta je však pro pacienta kontraindikovaná nebo vysoce riziková, považují LAAC v kontextu výše uvedeného za kurativní zákrok. I u zbývajících populace s NVFS jsou dnes již k dispozici data prokazující příznivý bezpečnostní profil ve srovnání s alternativní OAK.

Patentní foramen ovale

Vztah PFO a CMP/TIA

PFO je nejčastější vrozenou srdeční vadou. Jeho výskyt se udává mezi 15–25 % a je častější u žen. Samo o sobě představuje anatomický substrát k možnosti paradoxní embolizace trombu z žilního systému do systémového řečiště. Pokud nalezneme zdroj embolie v žilním řečišti nebo vidíme trombus přímo mezi listy septum primum a secundum, pak v přítomnosti PFO o kauzálním spojení s iCMP/TIA nemáme důvod pochybovat.

Kryptogenní iktus je stav, kdy zdroj embolu neznáme a v současném písemnictví hovoříme o ESUS (embolic stroke of unde-

terminated source). Takových příhod je asi 17 %. Pokud je přítomno PFO, pak hovoříme o kryptogenním iktu ve vztahu (souvisícím) s PFO.

Primární intervence na PFO se obecně pokládá za neodůvodněnou, takže depistáž PFO není indikovaná.

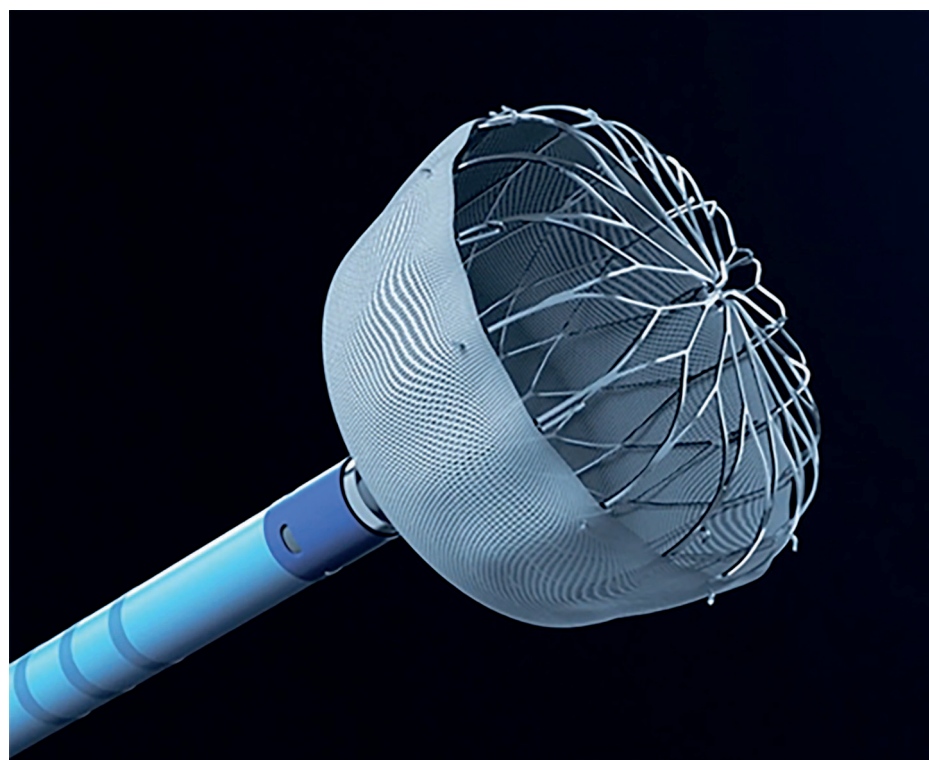
V sekundární prevenci systémových embolizací je při přítomnosti PFO nutno hledat odpověď na otázku, jaká je pravděpodobnost recidivy příhody a zda intervence na PFO vede ke zmenšení její pravděpodobnosti, nebo zda je dostatečná protideštičková nebo antikoagulační terapie. Tímto problémem se zabývalo několik randomizovaných studií na počátku druhé dekády tohoto století a neprokázaly výhodu uzávěru PFO oproti medikamentózní terapii.

První studie

Studie CLOSURE I (20) měla však méně zařazených pacientů než bylo očekáváno a navíc pacienti byli léčeni instrumenty mimo tehdy platná doporučení. To vedlo k vysokému podílu periprocedurálních komplikací a výsledně nevýznamné jen 12procentní redukci rizika ve prospěch PFO.

Ve studii RESPECT a PC TRIAL s 980 resp. 414 nemocnými rovněž nebylo dosaženo

Obr. 1. Okludér WATCHMAN FLEX



Zdroj: <https://teckexperts.com/watchman-flx-next-gen-stroke-prevention-device-now-fda-approved-3337.html>

Obr. 2. Okludér AMULET



Zdroj: <https://images.app.goo.gl/WF4UNXTN1WbE1E5DA>

statisticky významných rozdílů, a to především pro malý počet zaznamenaných událostí (rekurence CMP nebo časné úmrtí resp. CMP/TIA, úmrtí a systémová embolizace) ve fázi sledování. Ve studii RESPECT bylo sledování prodlouženo za původně naplánovanou hranici 2 let a po tomto období byla doložena divergence křivek výskytu CMP až ke statistické významnosti ve prospěch katetrizačního uzávěru PFO.

Metaanalýzy studií

Metaanalýzy výše zmíněných tří studií bez prodloužení doby sledování poskytly nekonkluzivní výsledky. Svou roli sehrál i zaznamenaný větší výskyt fibrilace síní v časném období u okludérů. Výskyt této arytmie se však v pozdějším období po implantaci mezi skupinami již nelišil.

LITERATURA

1. Sedova P, Brown RD, Zvolsky M, et al. Incidence of Stroke and Ischemic Stroke Subtypes: A Community-Based Study in Brno, Czech Republic. *Cerebrovasc Dis* [online]. 2021;50(1):54-61. doi.org/10.1159/000512180. ISSN 1015-9770 (print), 1421-9786.
2. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in 21st century. *Int J Cardiol*. 2013;167:1807-1824; <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.12.093>.
3. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA*. 2002;288:241-48. doi:10.1001/jama.288.19.2441.
4. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and

Aktuální metaanalýza randomizovaných studií z konce 2. dekády tohoto století zahrnuje další tři randomizované studie: GORE REDUCE z r. 2017, CLOSE ze stejného roku a DEFENSE-PFO z r. 2018 (21). Hodnotily efekt katetrizačního uzávěru ve srovnání s medikamentózní terapií v sekundární prevenci CMP/TIA. Celkem zahrnuje 3 560 nemocných se sledováním od 2 do 5,9 let. Základní charakteristiky souboru se v obou způsobech léčby nelišily, úspěšnost katetrizačních výkonů byla velmi vysoká a dosahovala 97 %.

Během celé doby sledování byl výskyt komplikací periprocedurálních a vztahených k okludéru nalezen ve 3,7 %. Uzávěr PFO okludérem redukoval riziko rekurence iktu o 48 %, což dosáhlo statistické významnosti $p = 0,03$. Významně méně bylo i konečného ukazatele složeného z iCMP a TIA. Výskyt TIA,

- efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994;154:1449-57.
5. Fiala M, Hamaň L, Čihák R. Doporučení ESC pro diagnostiku a léčbu fibrilace síní, 2020. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa*. 2021;63:135-161.
 6. Al-Saady NM, Obel OA, Camm AJ. Left atrial appendage: structure, function and role in thromboembolism. *Heart*. 1999;82:547-54. doi: 0.1136/hrt.82.5.547.
 7. Reddy VY, Sievert H, Halperin J, et al. PROTECT AF Steering Committee and Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:1988-98. doi:

celkové ani kardiovaskulární smrti se nelišily. Autoři uzavřeli metaanalýzu konstatováním, že katetrizační uzávěr PFO ve srovnání s farmakoterapií redukuje riziko CMP a CMP společně s TIA u nemocných s kryptogenním iktem. Uzávěr PFO však nesnižuje mortalitu a je bezpečný. Je však spojen s periprocedurálním výskytem fibrilace síní, která bývá jen přechodná.

Prakticky stejné výsledky přinesla práce evropské skupiny výzkumníků ze stejného roku (22), která se zabývala stejnými studiemi srovnávajícími uzávěr PFO okludérem s farmakoterapeutickým přístupem.

Tyto výstupy se odrazily v Odborném stanovisku pro uzávěr otevřeného foramen ovale (PFO) jako společném dokumentu České asociace intervenční kardiologie České kardiologické společnosti, České neurologické společnosti a České asociace kardiovaskulárních zobrazovacích metod České kardiologické společnosti.

Toto stanovisko bylo publikováno v únoru 2020 a je pomocníkem při rozhodování o provedení katetrizačního uzávěru PFO (23). Za faktory posilující indikaci k uzávěru PFO jsou považovány anatomické charakteristiky (velikost PFO, aneuryzma septa síní, Eustachova chlopeč, Chiariho síťka), hyperkoagulační stavy či významné trombofilní mutace, věk pod 55 let, recidiva CMP/TIA na zavedené antiagregační terapii.

V tomto textu jsou uvedeny i návody k méně obvyklým indikacím k uzávěru PFO. Jedná se o přístrojové potápění, výskovou nemoc a syndrom platypnea-ortodeoxia (tj. pokles saturace arteriální krve kyslíkem z normálních hodnot vleže na patologicky nízké hodnoty po přechodu do polohy vsedě nebo ve stoje, případně po námaze).

- 10.1001/jama.2014.15192.
8. Holmes DR Jr, 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: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1-12. doi: 10.1001/j.jacc.2014.04.029.
 9. Alkhouli M, Busu T, Shah K, et al. Incidence and Clinical Impact of Device-Related Thrombus Following Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion. A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol EP*. 2018;4:1629-37. doi.org/10.1016/j.jacep.2018.09.007.
 10. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-

INZERCE

-analysis of randomized trials. *Lancet*. 2014; 383:955-962. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.

11. Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2016; 18:1150-57. doi: 10.1093/europace/euv421.

12. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, et al. Left atrial appendage closure versus direct oral anticoagulants in high-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:3122-35. doi.org/10.1016/j.jacc.2020. 04. 067.

13. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, et al. Left atrial appendage closure versus non-warfarin oral anticoagulation in atrial fibrillation: 4-year outcomes of Prague-17. *J Am Coll Cardiol*. 2021. doi: 10.1016/j.jacc.2021. 10. 023.

14. 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: a report of ACC/AHA Task Force on Clinical Practice Guidelines and the HRS in Collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140:e125-51.

15. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the ESC developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42:373-498.

16. Lund J, Saunders CL, Edwards D, et al. Anticoagulation trends in adults aged 65 years and over with atrial fibrillation: a cohort study. *Open Heart*. 2021;8:e001737.

17. Lakkireddy D, Thaler D, Ellis CR, et al. Amplatzer Amulet left atrial appendage occluder versus Watchman device for stroke prophylaxis (Amulet IDE). *Circulation*. 2021;144:1543-1552. doi 10.1161/circulationaha.121-057063.

18. Táborský M, Dušek L, Kautzner J, et al. SETAP: epidemiology and prevention of stroke and TIA in Czech patients with atrial fibrillation. *Europace* 2020. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa261.

19. Nieuwlaar R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC Member Countries: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *European*

Heart Journal. 2005;26(22):2422-2434, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi505>.

20. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med*. 2012;366:991-99.

21. Ma Y, Li D, Bai F, et al. Patent foramen ovale closure of medical therapy for secondary prevention of cryptogenic stroke. An update meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*. 2018;97:34(e11965).

22. Ntaios G, Papavasileiou V, Sagris D, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy in patients with cryptogenic stroke or transient ischemic attack. Updated systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2018;49:412-418. doi: 10.1161/strokeaha.117.020030.

23. Varvařovský I, Mates M, Horák D, et al. Odborné stanovisko pro uzavření otevřeného foramen ovale (PFO). Společný dokument České asociace intervenční kardiologie České kardiologické společnosti, České neurologické společnosti a České asociace kardiologických zobrazovacích metod České kardiologické společnosti.