

Může se stát uzávěr ouška levé síně alternativou antikoagulační léčby u pacientů s fibrilací síní v hemodialyzačním programu?

Doc. MUDr. Petr Peichl, Ph.D.; MUDr. Bronislav Janek, CSc.

Klinika kardiologie IKEM, Praha

SOUHRN

Fibrilace síní je nejčastější srdeční arytmií, její přítomnost je spojena s rizikem systémové embolizace. Toto riziko je dále zvýšeno u pacientů s renální insuficiencí v hemodialyzačním programu. Prevence tromboembolie pomocí antitrombotické léčby je ale u pacientů s onemocněním ledvin obtížná a nedostatečně podložena daty z klinických studií. Katetrizační uzávěr ouška levé síně je alternativní metodou prevence tromboembolie u fibrilace síní. U této intervence byla při srovnání s antikoagulační léčbou prokázána non-inferiorita, přičemž hlavním přínosem bylo snížení rizika krvácení. Pacienti v dialyzačním programu však byli z většiny studií s uzávěrem ouška vyloučeni. Proto v současné době probíhají randomizované studie, které si kladou za cíl ukázat, jakou roli bude u pacientů s renální insuficiencí tato intervenční léčba hrát.

KLÍČOVÁ SLOVA: fibrilace síní – katetrizační uzávěr ouška levé síně – terminální selhání ledvin

Fibrilace síní (FS) je nejčastější setrvalou arytmií, její prevalence v běžné populaci dosahuje 1–2 %. V Evropě trpí touto poruchou srdečního rytmu 6 milionů pacientů a očekává se, že její prevalence se v příštích 50 letech v důsledku stárnutí populace zdvojnásobí. FS je spojena s až pětinasobným rizikem vzniku cévní mozkové příhody.¹ Terminální selhání ledvin (end-stage kidney disease, ESKD) dále zvyšuje riziko tromboembolie u pacientů s FS² a diagnóza FS je u pacientů s ESKD asociována s horší prognózou.³

Navzdory vysokému riziku představuje prevence tromboembolie u pacientů s FS a ESKD obtížný terapeutický problém. Použití warfarinu je u pacientů léčených dialýzou ve srovnání s běžnou populací spojeno s vyšším rizikem krvácení, a některé observační studie dokonce zpochybnilly celkový prospěch z léčby warfarinem u nemocných s FS v dialyzačním programu.⁴

V poslední dekádě jsou častěji než warfarin k prevenci tromboembolie u pacientů s FS používána přímá antikoagulantia (direct anticoagulants, DOAC). Bohužel DOAC jsou primárně vylučována ledvinami a jejich bezpečnost

a účinnost u pacientů s ESKD není známa, protože všechny velké randomizované studie s DOAC vyloučily pacienty s ESKD.⁵ Proto použití DOAC u nemocných s FS a ESKD na dialýze není doporučeno současnými doporučenými postupy a lékem volby by měl zůstat warfarin.⁶ Vzhledem k obavám z možného krvácení zůstává část pacientů s FS s ESKD bez dlouhodobé antikoagulační léčby⁷ či jsou používány alternativní přístupy (monoterapie či duální antiagregační léčba, podávání nízkomolekulárního heparinu), pro které však není jasná evidence v klinických studiích. Rozhodování o správném postupu prevence tromboembolie u FS a ESKD je proto v běžné klinické praxi často velmi obtížné. Nejasnosti panují celosvětově, napříč lékařskými společnostmi a odborníky, a neexistuje shoda na nejvhodnějším přístupu k těmto pacientům.

Kromě antikoagulační léčby byla v kardiologii vyvinuta v posledních dvou dekadách metoda nefarmakologické prevence kardioembolizační cévní mozkové příhody. Ta spočívá v katetrizačním uzávěru ouška levé síně. Při tomto zákroku se ouško levé síně uzavře okluderem, který zabráni vzniku (a následné embolizaci) trombu. Po uzávěru

pacienti dočasně užívají kombinaci kyseliny acetylsalicylové s klopido-grelem do endotelizace okluderu (přibližně tři měsíce), poté většinou zůstávají na monoterapii kyselinou acetylsalicylovou (i když někteří mohou i ji vysadit a zůstat bez antitrombotické léčby).

Studie, které srovnávaly uzávěr ouška a antikoagulační léčbu pomocí warfarinu či DOAC, ukázaly, že oba postupy poskytují podobnou ochranu před cévní mozkovou příhodou, systémovou embolizací a úmrtím z kardiovaskulárních příčin.⁸ Uzávěr ouška však výrazně snižuje riziko krvácení. Vyloučení zdroje embolizací představuje jednorázový výkon, který následně eliminuje rizika vyplývající z doživotní antikoagulační léčby. Dále probíhají velké randomizované studie (CHAMPION-AF a CATALYST), které mají za cíl prokázat, zda uzávěr ouška je jen non-inferiorní, nebo zda má i pozitivní vliv na prognózu. V současné době je prozatím nejčastější indikací k uzávěru ouška levé síně přítomnost kontraindikace k podávání antikoagulační léčby (tj. anamnéza závažného krvácení).

Problémem ale je, že do těchto velkých studií jsou zařazováni pacienti, kteří mohou užívat antikoagulační léčbu, naopak nemocní s ESKD jsou obvykle vyloučeni. Dalším aspektem, jenž limituje rozšíření katetrizačního uzávěru ouška, je, že tato intervence je stále spojena s rizikem závažných periprocedurálních komplikací. Jejich výskyt se v minulosti pohyboval okolo 7 %, poslední studie se současnou generací okluderů uvádí 2–4 % závažných periprocedurálních komplikací.⁹ V neposlední řadě je třeba zmínit, že po implantaci dochází u 3–4 % pacientů ke vzniku trombu na okluderu (device-related thrombosis),¹⁰ který je asociovan s vyšším rizikem cévní mozkové příhody a úmrtí.

Dat o uzávěru ouška u pacientů s ESKD je prozatím málo. Studie porovnávající výsledky uzávěru ouška u pacientů s ESKD a bez ESKD ukazují podobnou účinnost v obou skupinách. Dále jsou k dispozici observační kohortové studie,¹¹ které dokládají nižší riziko krvácení a podobné riziko tromboembolie po uzávěru ouška ve srovnání s dlouhodobou antikoagulační léčbou.

V současné době probíhá randomizovaná, akademickým prostředím iniciovaná multicentrická studie LAA Kidney. Do ní jsou zahrnuti pacienti s FS (v kterékoliv formě, ať už paroxysmální, perzistující, či permanentně přítomné) a ESKD (odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] < 15 ml/min/1,73 m²). Nemocní jsou randomizováni buď ke katetrizačnímu uzávěru ouška levé síně, nebo jsou léčeni medikamentózně. Obecně se může jednat o perorální antikoagulační léčbu warfarinem, redukovanou dávkou DOAC, podávání nízkomolekulárního heparinu mimo dny dialýzy nebo léčbu kyselinou acetylsalicylovou či klopido-grelem (*de facto* tak, jak tomu je nyní v současné situaci). Ze studie jsou vyloučeni pacienti, kteří mají absolutní kontraindikaci k jakékoliv antiagregační léčbě anopyrinem či klopido-grelem, nebo naopak nemocní, kteří mají jinou indikaci k trvalé antikoagulační léčbě (např. přítomnost chlopenních srdečních náhrad). Do studie je plánováno zařadit 430 nemocných v 25 centrech v Evropě, z České republiky je v plánu zapojit více center (prozatím IKEM a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady). Primárními cíli studie jsou vznik cévní mozkové příhody, systémové tromboembolie či závažné krvácení (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] 3–5) a úmrtí z kardiovaskulární či nejasné příčiny. Cílem studie je prokázat, že pacienti léčení pomocí katetrizačního uzávěru ouška budou mít z léčby přínos jak v podobě nižšího výskytu cévní mozkové příhody, tak nižšího výskytu významného krvácení.

Závěr

Prevence tromboembolie je u pacientů s ESKD a FS v běžné klinické praxi problematická. Katetrizační uzávěr ouška levé síně by mohl u těchto pacientů představovat zajímavou alternativu k doživotní antikoagulační léčbě. Již dnes se uzávěr ouška indikuje u nemocných, kteří mají silnou kontraindikaci k antikoagulační léčbě. Nicméně předtím, než bude možno katetrizační uzávěr ouška rutinně nabídnout i pacientům, kteří antikoagulační léčbu užívat mohou, bude třeba vyčkat výsledků probíhajících randomizovaných studií.

LITERATURA

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373–498.
- Bonde AN, Lip GYH, Kamper AL, et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2471–2482.
- Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C, et al. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3816–3822.
- Randhawa MS, Vishwanath R, Rai MP, et al. Association Between Use of Warfarin for Atrial Fibrillation and Outcomes Among Patients With End-Stage Renal Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020;3:e202175.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.
- Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace* 2021;23:1612–1676.
- Pokorney SD, Black-Maier E, Hellkamp AS, et al. Oral Anticoagulation and Cardiovascular Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation and End-Stage Renal Disease. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1299–1308.
- Turagam MK, Osmancik P, Neuzil P, et al. Left Atrial Appendage Closure Versus Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2795–2797.
- Lakkireddy D, Thaler D, Ellis CR, et al. Amplatzer Amulet Left Atrial Appendage Occluder Versus Watchman Device for Stroke Prophylaxis.

- laxis (Amulet IDE): A Randomized, Controlled Trial. *Circulation* 2021;144:1543–1552.
10. Simard T, Jung RG, Lehenbauer K, et al. Predictors of Device-Related Thrombus Following Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:297–313.
11. Genovesi S, Porcu L, Slaviero G, et al. Outcomes on safety and efficacy of left atrial appendage occlusion in end stage renal disease patients undergoing dialysis. *J Nephrol* 2021;34:63–73.