

Maksymilian Mielczarek¹, Zbigniew Heleniak², Rafał Gałąska¹, Dariusz Ciećwierz¹,
Marcin Gruchała¹, Alicja Dębska-Ślizień²

¹Katedra i Klinika Kardiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

²Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

Czy przezcewnikowe zamknięcie uszka lewego przedsionka może zastąpić doustne leki przeciwkrzepliwe u chorych w schyłkowym stadium przewlekłej choroby nerek z migotaniem przedsionków?

Transcatheter closure of left atrial appendage as an alternative to oral anticoagulants in patients with end-stage renal disease with atrial fibrillation

ABSTRACT

Atrial fibrillation is the most common arrhythmia in patients with chronic kidney disease (CKD). Effective method for prevention of thromboembolic complications in the general population of patients with atrial fibrillation is oral anticoagulation, however, in a substantial proportion of patients with end-stage CKD this therapy is not effective and is associated with numerous bleeding complications, it also con-

tributes to the development of calcifications in the cardiovascular system. The aim of this study is to summarize the knowledge of anticoagulation in patients with atrial fibrillation and CKD and to provide an alternative method of treatment — transcatheter closure of left atrial appendage.

Forum Nefrol 2017, vol 10, no 1, 21–33

Key words: end-stage renal disease, atrial fibrillation, anticoagulation, transcatheter closure of left atrial appendage

WSTĘP

Migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) jest najczęstszym zaburzeniem rytmu serca u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN). Zaburzenie to wiąże się ze zwiększonym ryzykiem niedokrwiennego udaru mózgu i zatorowości systemowej. Równocześnie ryzyko udaru mózgu wzrasta wraz ze stopniem za-

awansowania PChN. Z drugiej strony u pacjentów z PChN, a szczególnie w jej schyłkowym stadium, rośnie ryzyko krwawienia. Skuteczną metodą prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych w populacji ogólnej pacjentów z AF jest doustne leczenie przeciwkrzepliwe, jednak u znacznego odsetka pacjentów ze schyłkową PChN terapia ta nie jest skuteczna i wiąże się z licznymi powikłaniami krwotocznymi oraz

Adres do korespondencji:

dr n. med. Maksymilian Mielczarek
I Katedra i Klinika Kardiologii
e-mail: max.mielczarek@gmail.com

dr n. med. Zbigniew Heleniak
Katedra i Klinika Nefrologii,
Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
e-mail: zth1@gumed.edu.pl

Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk

▶▶Częstość występowania AF w populacji ogólnej szacuje się na 1–2%.

Wraz z wiekiem obserwuje się narastanie częstości występowania tego zaburzenia rytmu (z 0,5% w 40.–50. rż. do 5–15% w 80. rż.).

Częstość występowania AF u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek jest znacznie wyższa niż w populacji ogólnej i wynosi 7–27%.

Również w tej grupie chorych częstość arytmii rośnie wraz z wiekiem. Istotne znaczenie ma także czas leczenia nerko-zastępczego◀◀

przyczynia się do rozwoju zwapnień w układzie sercowo-naczyniowym, co jest trudne do zaakceptowania w już i tak obciążonej znacznym ryzykiem sercowo-naczyniowym populacji chorych. Celem niniejszego opracowania jest podsumowanie wiedzy na temat leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z AF i PChN oraz przedstawienie alternatywnej metody leczenia jaką jest przezcewnikowe zamknięcie uszka lewego przedsionka serca (LAA, *left atrial appendage*) w tej grupie chorych.

EPIDEMIOLOGIA MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBA NEREK

Częstość występowania AF w populacji ogólnej szacuje się na 1–2%. Wraz z wiekiem obserwuje się narastanie częstości występowania tego zaburzenia rytmu (z 0,5% w 40.–50. rż. do 5–15% w 80. rż.) [1]. Częstość występowania AF u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek jest znacznie wyższa niż w populacji ogólnej i wynosi 7–27% [2, 3]. Również w tej grupie chorych częstość arytmii rośnie wraz z wiekiem. Istotne znaczenie ma także czas leczenia nerkozastępczego. Najwyższą częstość występowania AF (27%) stwierdzono w populacji badanej przez Genovesi i wsp. [2]. Była ona znacznie starsza ($66,6 \pm 13,4$ roku) w porównaniu z innymi badanymi grupami i charakteryzowała się najdłuższym czasem dializoterapii (76 ± 84 miesięcy). W badaniach prospektywnych wykazano, że zapadalność na AF w populacji pacjentów dializowanych wynosi od 1 do 3,1/100 osób/rok [4, 5].

PATOFIZJOLOGIA MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBA NEREK

Postępująca PChN sprzyja rozwojowi licznych zaburzeń metabolicznych i zmian anatomicznych w układzie sercowo-naczyniowym [6]. Zwiększona wołemia, obserwowana zwłaszcza u chorych dializowanych, a także sama obecność przetoki dializacyjnej, przyczyniają się do przeciążenia objętościowego i przerostu mięśnia lewej komory serca, co z kolei prowadzi do wzrostu ciśnienia w przedsionkach, ich rozciągnięcia i wtórnej przebudowy strukturalno-elektrycznej [7, 8]. Ponadto obserwowane poszerzenie żył płucnych, szczególnie w miejscu ich ujścia do lewego przedsionka, stanowi istotny czynnik sprzyjający rozwojowi AF w tej grupie chorych [9]. To-

warzyszący PChN nasilony stres oksydacyjny, uogólniony proces zapalny oraz toksemia i zaburzenia wapniowo-fosforanowe są przyczyną przyspieszonego rozwoju miażdżycy [10]. Zmniejszona podatność zmienionych miażdżycowo tętnic zwiększa obciążenie wstępne i następcze, co sprzyja rozwojowi przerostu mięśnia lewej komory, a w dalszym etapie prowadzi do jego włóknienia. Może to prowadzić do zmian w układzie bodźcoprzewodzącym i powstawania pobudzeń ektopowych. Dodatkowo zabiegi hemodializy *per se* nasilają stan zapalny i stres oksydacyjny, a tym samym stają się elementem „błędneho koła” [11]. Zaobserwowano, że incydenty napadowego AF występują przede wszystkim w ostatnich 2 godzinach hemodializy, czyli wtedy gdy stężenie potasu osiąga najniższą wartość. Dlatego też gwałtowne zmiany stężenia potasu występujące w trakcie hemodializy wydają się czynnikiem predysponującym do występowania napadowego AF [12]. Innym mechanizmem uczestniczącym w arytmogennej przebudowie mięśnia sercowego u chorych z PChN jest wzrost aktywności tkankowych układów renina–angiotensyna oraz wzrost stężenia czynnika wzrostu fibroblastów 23 (FGF-23, *fibroblast growth factor 23*) [13]. Wzmocniona aktywacja układu współczulnego jest kolejnym ogniwem patogenetycznym rozwoju AF u pacjentów z PChN [14]. Uważa się, że nie tylko stan zapalny, ale również nasilony katabolizm, prowadząc do obniżonego stężenia albumin, mogą przyczyniać się do nasilonej przebudowy ściany przedsionków, co stanowi podłoże do rozwoju AF [15].

RYZYKO EPIZODÓW ZAKRZEPOWO-ZATOROWYCH U PACJENTÓW Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW I PRZEWLEKŁĄ CHOROBA NEREK

Udar niedokrwienny mózgu stanowi najpoważniejsze powikłanie AF. Chociaż PChN jest potwierdzonym czynnikiem ryzyka udaru mózgu, to nie została ona uwzględniona w skali ryzyka CHA_2DS_2VASc . Było to spowodowane przede wszystkim wyłączeniem pacjentów z obniżonym klirensiem kreatyniny z badań prowadzonych nad tą skalą ryzyka. Równolegle zaproponowano skalę ryzyka R_2CHADS_2 , która uwzględniała PChN jako czynnik ryzyka udaru mózgu u pacjentów z AF, jednak nie zdobyła ona uznania, ponieważ w większości badań nie odznaczała się wyższą wartością predykcijną niż skala CHA_2DS_2VASc [16]. Większość dotychczasowych badań wskazuje, że AF

▶▶Postępująca PChN sprzyja rozwojowi licznych zaburzeń metabolicznych i zmian anatomicznych w układzie sercowo-naczyniowym◀◀

zwiększa i tak już wysokie ryzyko udaru mózgu u pacjentów hemodializowanych oraz jest istotnym czynnikiem ryzyka nagłego zgonu. Vazquez i wsp. [17] wykazali, że AF u pacjentów hemodializowanych zwiększa 9,8-krotnie ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego oraz 1,72-krotnie ryzyko zgonu. Z raportu *US Renal Data System* (USRDS) wynika, że występowanie tej arytmii u pacjentów ze schyłkową PChN zwiększa 1,8-krotnie ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu [18]. Natomiast Genovesi i wsp. [2] nie zaobserwowali podwyższonego ryzyka udaru związanego z AF u hemodializowanych pacjentów, jednak obecność tego schorzenia wiązała się z 65-procentowym wzrostem ryzyka zgonu u tych chorych. Należy zwrócić uwagę, że u pacjentów z PChN często występują nieme udary niedokrwienne oraz mikrokrwawienia śródmózgowe, które wykrywane są przypadkowo w badaniach obrazowych [19].

RYZIKO KRWAWIENIA U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBA NEREK

Pacjenci z PChN, a szczególnie pacjenci w jej schyłkowym stadium leczenia dializami, są grupą obciążoną szczególną skłonnością do krwawień. Krwawienia obserwuje się u 40–50% pacjentów ze schyłkową PChN [20], wśród nich dominują krwawienia z przewodu pokarmowego i wewnątrzczaszkowe [21]. U chorych ze schyłkową PChN dochodzi do poważnych zaburzeń hemostazy i uszkodzenia śródbłonna naczyniowego, za które odpowiada przede wszystkim stan mocznicowy. Mocznicę uważa się za przyczynę nieprawidłowej funkcji płytek krwi, upośledzonej interakcji między płytkami a ścianą naczyń, a także zmiany właściwości reologicznych krwi [22, 23]. Kilka czynników może wpływać na nieprawidłową funkcję płytek u pacjentów z mocznicą, należą do nich obecność toksyn mocznicowych, anemia oraz wysokie stężenie tlenu azotu. Toksyny mocznicowe hamują wydzielanie czynników płytkowych, takich jak serotonina i tromboksan, co ogranicza zdolność płytek krwi do przylegania i agregacji, a także prowadzi do upośledzenia funkcji receptorów glikoproteinowych IIb/IIIa i ich wiązania z fibrynogenem i czynnikiem von Willebrandta [24]. Równocześnie wzmożona synteza tlenu azotu i prostacykliny ograniczają zdolność przylegania i agregacji płytek [25]. Ponadto stosowana w trakcie każdej sesji hemodializy heparyna dodatkowo zwiększa ryzyko krwawień.

ZASTOSOWANIE DOUSTNYCH LEKÓW PRZECIWKRZEPLIWYCH W PREWENCJI EPIZODÓW ZAKRZEPOWO-ZATOROWYCH U PACJENTÓW Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW I PRZEWLEKŁĄ CHOROBA NEREK

Wyraźna skłonność do krwawień, szczególnie u pacjentów ze schyłkową PChN, sprawia, że podjęcie decyzji dotyczącej wdrożenia leczenia przeciwkrzepliwego w tej grupie chorych jest często niezwykle trudne [26].

ANTAGONIŚCI WITAMINY K

Warfaryna jest najszerzej przebadanym lekiem przeciwkrzepliwym z grupy doustnych antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*). Terapia VKA w porównaniu z placebo wiąże się z 2,7-procentową całkowitą redukcją ryzyka udaru mózgu, co przekłada się na 64-procentową względną redukcję ryzyka udaru [27]. Aby zapobieganie incydentom zakrzepowo-zatorowym było skuteczne VKA muszą być stosowane długotrwale. Niestety, brak konsekwencji w przestrzeganiu zaleceń wśród pacjentów leczonych VKA stanowi istotne ograniczenie tej terapii. W rejestrze obejmującym ponad 130 tysięcy pacjentów leczonych warfaryną na terenie Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej wykazano, że po 6 miesiącach od włączenia leczenia tylko u 57,5% pacjentów wartość międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*) utrzymywała się przez większość czasu w zakresie terapeutycznym [28]. Ponadto około 30% pacjentów z AF leczonych VKA przerywa terapię z różnych powodów [29]. W szwedzkim badaniu rejestrowym obejmującym 21 tysięcy pacjentów, u których włączano leczenie warfaryną w prewencji wtórnej udaru mózgu, po 2 latach obserwacji jedynie 45% chorych kontynuowało leczenie [30].

Podobnie jak u pozostałych pacjentów z AF, u większości pacjentów z PChN podstawę prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych stanowi farmakoterapia doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi, jednak w przypadku pacjentów ze schyłkową PChN brak danych przemawiających jednoznacznie na korzyść tej formy terapii. Wynika to głównie z wysokiego ryzyka powikłań krwotocznych w tej grupie pacjentów, które mogą przeważać nad korzyściami wynikającymi z długoterminowego leczenia przeciwkrzepliwego. Zwraca się również uwagę na fakt nieuwzględnienia pacjentów dializowanych w dotychczas prze-

▶▶Udar niedokrwienny mózgu stanowi najpoważniejsze powikłanie AF. Chociaż PChN jest potwierdzonym czynnikiem ryzyka udaru mózgu, to nie została ona uwzględniona w skali ryzyka CHA₂DS₂VASc◀◀

▶▶Pacjenci z PChN, a szczególnie pacjenci w jej schyłkowym stadium leczenia dializami, są grupą obciążoną szczególną skłonnością do krwawień◀◀

▶▶ Podobnie jak u pozostałych pacjentów z AF, u większości pacjentów z PChN podstawę prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych stanowi farmakoterapia doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi, jednak w przypadku pacjentów ze schyłkową PChN brak danych przemawiających jednoznacznie na korzyść tej formy terapii ◀◀

prowadzonych badaniach randomizowanych mających na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii przeciwkrzepliwiej. W niedawno opublikowanej metaanalizie wykazano, że u pacjentów z PChN w stadium łagodnym do umiarkowanego stosowanie warfaryny wiązało się z redukcją ryzyka zgonu bez istotnego wzrostu ryzyka powikłań krwotocznych, w przeciwieństwie do pacjentów z PChN w stadium schyłkowym, u których nie wykazano wyraźnych korzyści terapii VKA, równocześnie odnotowując istotny wzrost liczby powikłań krwotocznych [31]. Oprócz wysokiego ryzyka powikłań krwotocznych stosowanie VKA u pacjentów z PChN jest kontrowersyjne również ze względu na negatywną rolę, jaką leki te mogą odgrywać w procesie wapnienia naczyń krwionośnych. Problem ten jest przede wszystkim istotny u pacjentów ze schyłkową PChN, u których proces wapnienia tętnic jest szczególnie nasilony. Stosowanie warfaryny obniża osoczowe stężenie zależnych od witaminy K białek MPG (*matrix Gla-protein*), które, biorąc udział w wychwycie wapnia z osocza, ograniczają proces wapnienia naczyń. Udowodniono w modelu zwierzęcym, że genetycznie uwarunkowany niedobór białek MPG lub ich zahamowanie w wyniku stosowania warfaryny prowadzi do nasilenia wapnienia ścian naczyń [32]. W dużym japońskim badaniu rejestrowym wykazano, że terapia warfaryną oraz niskie stężenie albumin w osoczu były istotnymi czynnikami ryzyka rozwoju zwapnienia tętnic [33]. Z kolei u pacjentów ze schyłkową PChN leczonych hemodializami i równocześnie stosujących terapię VKA obserwowano istotną progresję sztywności aorty, zjawiska skojarzonego z wapnieniem błony środkowej tętnic, w porównaniu z podobnymi pacjentami, których nie leczono warfaryną [34]. Wykazano również, że VKA poprzez przyspieszenie wapnienia i nasilenie apoptozy mogą uszkadzać naczynia nerkowe [35], prowadząc do rozwoju nefropatii. Istnienie zależności od VKA nefropatii potwierdzono w badaniach biopsyjnych u pacjentów z i bez upośledzonej wyjściowo funkcji nerek [36].

Wiele nowych badań obserwacyjnych odnosi się do podstawowej kwestii, jaką jest zasadność stosowania terapii VKA u pacjentów z AF poddawanych leczeniu nerkozastępczemu. Zbiorcze dane z 2 niedawno opublikowanych badań przeglądowych i metaanaliz [37, 38] sugerują, że terapia VKA w tej grupie pacjentów prawdopodobnie nie przynosi korzyści pod względem częstości wystąpienia udaru mózgu i zgonu, natomiast zwiększa ryzyko powikłań krwotocznych.

NOWE DOUSTNE LEKI PRZECIWKRZEPLIWE (NOAC)

Od kilku lat w praktyce klinicznej stosuje się tzw. nowe doustne leki przeciwkrzepliwie (NOAC, *new oral anticoagulants*), czyli dabigatran, rivaroksaban, apiksaban oraz, od niedawna, edoksaban. Leki te wykazują przewagę nad antagonistami witaminy K na kilku płaszczyznach. Ich działanie rozpoczyna się szybko (po 2–4 godz.) i szybko się kończy (po 24 godz.). Przyjmuje się je w stałych dawkach i nie jest konieczna regularna kontrola wskaźnika INR. Charakteryzują się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa (szczególnie 50-procentową redukcją ryzyka udaru krwotocznego mózgu) oraz podobną skutecznością w porównaniu z terapią VKA. W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2016 roku u pacjentów z AF i wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, będących kandydatami do leczenia przeciwkrzepliwego, zaleca się preferencyjne włączenie NOAC [39]. Należy się spodziewać, że NOAC ostatecznie zastąpią VKA u zdecydowanej większości pacjentów z niezastawkowym AF. W metaanalizie głównych badań dotyczących NOAC u pacjentów z PChN w stadium łagodnym do umiarkowanego stwierdzono mniej udarów mózgu, epizodów zatorowości systemowej i dużych krwawień u pacjentów przyjmujących NOAC w porównaniu z chorymi leczonymi warfaryną [40]. Wydaje się zatem, że NOAC mogą być stosowane preferencyjnie do warfaryny również u pacjentów z łagodną do umiarkowanej PChN pod warunkiem zredukowania dawki leku. Wytyczne zalecają u pacjentów leczonych NOAC kontrolę stężenia kreatyniny w osoczu przynajmniej raz w roku i redukcję dawki leku w przypadku obniżenia wskaźnika przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) < 50 ml/min [39]. Dodatkową przesłanką na korzyść stosowania NOAC w tej grupie pacjentów są dane wskazujące, że stosowanie warfaryny wiąże się z rozwojem nefropatii [35, 36]. W analizie badania RE-LY zaobserwowano pogorszenie funkcji nerek u pacjentów leczonych przeciwkrzepliwie, szczególnie w grupie stosującej warfarynę [41].

U pacjentów w schyłkowym stadium PChN zastosowanie NOAC jest mocno ograniczone ze względu na udział nerek w eliminacji tych leków i wysokie ryzyko ich kumulacji w organizmie. Jednym z kryteriów wykluczających z udziału w głównych badaniach dotyczących NOAC była wartość GFR < 30 ml/min

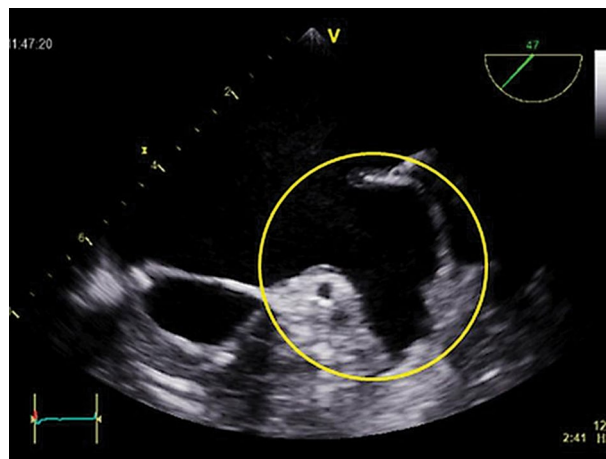
(< 25 ml/min w przypadku apiksabanu), stąd brak jest danych z badań randomizowanych na temat skuteczności i bezpieczeństwa terapii NOAC w tej grupie chorych. Dlatego w wytycznych ESC nie zaleca się stosowania NOAC u pacjentów z GFR < 30 ml/min (< 25 ml/min w przypadku apiksabanu) [39], aczkolwiek na podstawie badań farmakokinetycznych rivaroksaban i apiksaban zostały dopuszczone w Europie również u pacjentów z GFR w przedziale 15–30 ml/min.

W 2014 roku, bazując na wynikach badań farmakokinetycznych, amerykańska Agencja do Spraw Leków i Żywności (FDA, *Food and Drug Administration*) dopuściła stosowanie apiksabanu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych nerkozastępczo [42]. Z kolei na podstawie niedawno opublikowanych wyników badania Chan i wsp. wykazano, że stosowanie dabigatranu i rivaroksabanu u pacjentów dializowanych wiązało się z wyższym ryzykiem hospitalizacji i zgonu z powodu powikłań krwotocznych w porównaniu z leczeniem warfaryną [43]. Wyniki te ugruntowały panujący sceptycyzm odnośnie do możliwości wykorzystania NOAC w tej grupie chorych.

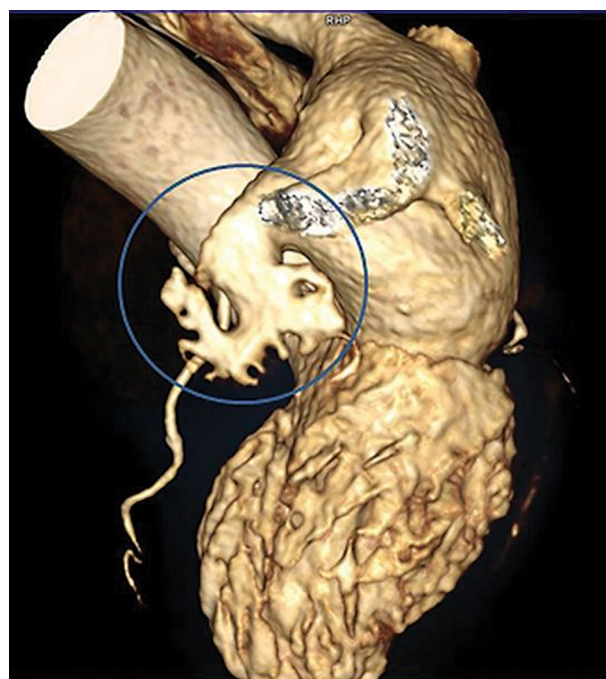
Podsumowując, u pacjentów z AF w schyłkowej fazie niewydolności nerek długoterminowe stosowanie leków przeciwkrzepliwych wiąże się z wysokim ryzykiem, a ich skuteczność w zapobieganiu udarom mózgu została zakwestionowana. Dlatego też konieczne jest poszukiwanie alternatywy dla leczenia przeciwkrzepliwego w tej bardzo trudnej populacji chorych. Wydaje się, że dobrym rozwiązaniem u tych pacjentów będzie zastosowanie terapii nefarmakologicznej, czyli przezcewnikowego zamknięcia LAA.

PRZECWEJNIKOWE ZAMKNIĘCIE USZKA LEWEGO PRZEDSIONKA SERCA — NOWA METODA PREWENCJI UDARÓW MÓZGU U PACJENTÓW Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW

U pacjentów z tzw. niezastawkowym AF (czyli u pacjentów bez istotnego zwężenia zastawki dwudzielnej serca i bez protezy tej zastawki) ponad 90% wszystkich skrzeplin w lewym przedsionku serca zlokalizowanych jest właśnie w jego uszku (ryc. 1) [44]. Jest to spowodowane złożoną anatomią uszka (ryc. 2), co w przypadku utraty funkcji skurczowej przedsionków prowadzi do zastoju krwi głównie w jego jamie. Pomysł odizolowania uszka



Rycina 1. Uszko lewego przedsionka „od środka” — badanie echokardiograficzne przezprzełykowe, obrazowanie 2D



Rycina 2. Uszko lewego przedsionka „od zewnątrz” — badanie za pomocą tomografii komputerowej z kontrastem, rekonstrukcja 3D

od pozostałej części lewego przedsionka w celu zapobieżenia udarom mózgu o etiologii zakrzepowo-zatorowej nie jest nowy. Już w 1949 roku u pacjentów poddanych operacji na zastawce dwudzielnej serca dokonano zaszycia uszka lewego przedsionka [45]. Stale rozwijane są chirurgiczne techniki zaszycia uszka lewego przedsionka, jednak ze względu na ich inwazyjny charakter mogą być one stosowane jedynie „przy okazji” leczenia kardiochirurgicznego, na przykład operacji na zastawkach serca bądź pomostowania aortalno-wieńcowego [46, 47].

▶▶ U pacjentów w schyłkowym stadium PChN zastosowanie NOAC jest mocno ograniczone ze względu na udział nerek w eliminacji tych leków i wysokie ryzyko ich kumulacji w organizmie◀◀

▶▶Prawdziwą rewolucją okazało się jednak wprowadzenie techniki przezcewnikowego zamknięcia LAA. Minimalnie inwazyjny charakter tych zabiegów sprawia, że mogą być one wykorzystywane w dużej populacji pacjentów jako osobna procedura medyczna◀◀

Opracowywane są również techniki kardiochirurgiczne niewymagające przecięcia mostka (sternotomii) [48]. Prawdziwą rewolucją okazało się jednak wprowadzenie techniki przezcewnikowego zamknięcia LAA. Minimalnie inwazyjny charakter tych zabiegów sprawia, że mogą być one wykorzystywane w dużej populacji pacjentów jako osobna procedura medyczna. Pierwszy zabieg przezcewnikowego zamknięcia LAA przeprowadzono w 2001 roku [49]. W kolejnych latach trwały prace nad udoskonaleniem budowy okluderów, czyli zestawów służących do zamknięcia uszka lewego przedsionka oraz optymalizacją techniki zabiegu.

KWALIFIKACJA DO ZABIEGU

Przed zabiegiem przezcewnikowego zamknięcia LAA konieczne jest wykonanie echokardiograficznego badania przezprzełykowego, które umożliwi ocenę anatomii uszka i wykluczenie obecności skrzepliny w lewym przedsionku. Badanie to umożliwi również dokonanie precyzyjnych pomiarów tak zwanej strefy lądowania w uszku, gdzie implantowany jest okluder. Uzyskanie dokładnych wymiarów strefy lądowania jest kluczowe, ponieważ pozwala na dobranie okludera o właściwym rozmiarze. Stwierdzenie skrzepliny w lewym przedsionku bądź w jego uszku stanowi przeciwwskazanie do zabiegu ze względu na ryzyko uwolnienia jej podczas wprowadzania okludera. W celu lepszego uwidocznienia uszka lewego przedsionka oraz struktur z nim sąsiadujących można rów-

niez wykonać tomografię komputerową (CT, *computed tomography*) serca z kontrastem. To badanie wymaga podania do 100 ml jodowego środka kontrastowego, a co za tym idzie odpowiedniego przygotowania chorych z upośledzoną funkcją nerek. Nie jest jednak przeciwwskazane, gdy wymaga tego sytuacja kliniczna. U osób już dializowanych nie ma powodów do ograniczania wskazań do podania środka kontrastowego. Aktualnie stosowane są już tylko środki niejonowe i niskoosmolarne.

TECHNIKA ZABIEGU

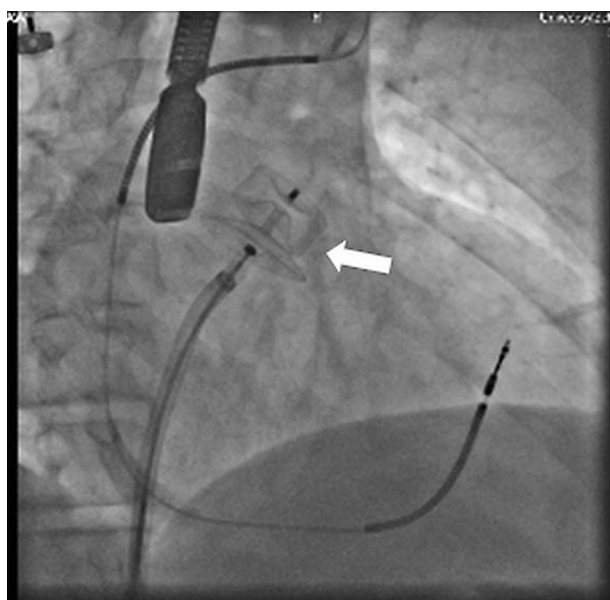
Zabieg wykonuje się z dostępu od żyły udowej, zazwyczaj w znieczuleniu ogólnym. Po nakłuciu przegrody międzyprzedsionkowej serca system dostawczy okludera o średnicy 12–14 Fr (4,0–4,7 mm) wprowadzany jest do lewego przedsionka serca. Pod kontrolą echokardiografii przezprzełykowej system dostawczy umieszczany jest w okolicy uszka lewego przedsionka. Następnie pod kontrolą echokardiograficzną i z wykorzystaniem skopii rentgenowskiej w uszku implantuje się okluder o odpowiednim rozmiarze, właściwym dla danej średnicy strefy lądowania (ryc. 3). Okluder zostaje odłączony od systemu dostawczego po szczegółowej ocenie prawidłowości jego położenia w uszku (ryc. 4).

POSTĘPOWANIE PO ZABIEGU

Po zabiegu najczęściej zaleca się stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej złożonej z kwasu acetylosalicylowego i klopidogrelu przez okres 3–6 miesięcy (minimalnie miesiąc). Zakłada się, że po tym czasie powierzchnia okludera zwrócona do jamy lewego przedsionka pokryje się warstwą śródbłonna, co zapobiega tworzeniu się skrzeplin. Zazwyczaj po 3 miesiącach od zabiegu wykonuje się echokardiograficzne badanie przezprzełykowe pod kątem oceny szczelności zamknięcia uszka lewego przedsionka. Po 3–6 miesiącach terapia klopidogrelem zostaje przerwana, natomiast, jeżeli nie istnieją przeciwwskazania, zazwyczaj kontynuowane jest leczenie małą dawką kwasu acetylosalicylowego.

ZASTOSOWANIE PRZECEWNIKOWEGO ZAMKNIĘCIA USZKA LEWEGO PRZEDSIONKA W PREWENCJI UDARÓW MÓZGU U PACJENTÓW Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW

Według wytycznych ESC wykonanie przezcewnikowe zamknięcia LAA można rozważyć u pacjentów z wysokim ryzykiem udaru mózgu,

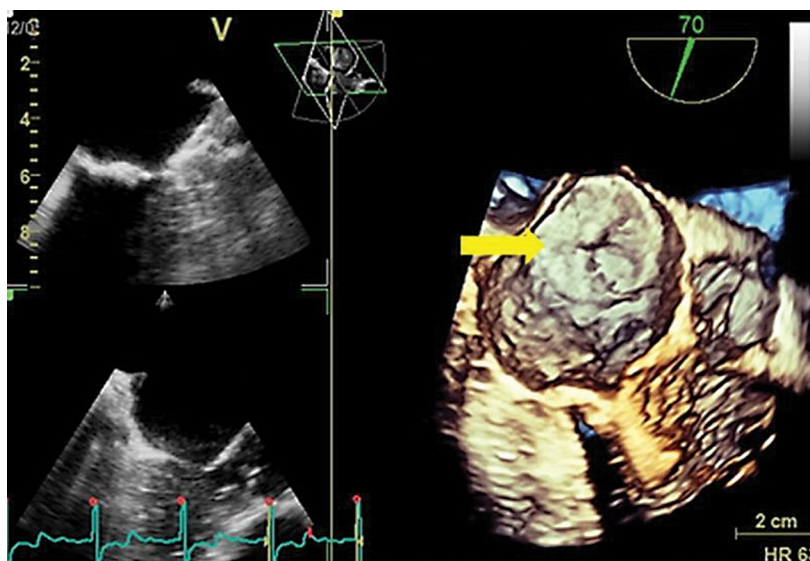


Rycina 3. Okluder AMPLATZER Amulet (St. Jude Medical) implantowany w uszku lewego przedsionka, przed uwolnieniem od systemu dostawczego — skopia rentgenowska

u których występują wyraźne przeciwwskazania do długoterminowego stosowania doustnych leków przeciwkrzepliwych [39]. Do zabiegu mogą być zatem kwalifikowani pacjenci z AF, którzy uzyskali przynajmniej 2 punkty w skali ryzyka CHA₂DS₂VASc. Pacjenci dializowani w tej skali mają zazwyczaj 2 lub więcej punktów (np. wiek, niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, często cukrzyca), mimo że nie jest uwzględniona PChN [50]. Ryzyko powikłań krwotocznych leczenia przeciwkrzepliwego, oceniane według skali HAS-BLED, może być brane pod uwagę podczas podejmowania decyzji o kwalifikacji do zamknięcia uszka lewego przedsionka, jednak samo uzyskanie ≥ 3 punktów w tej skali nie powinno stanowić jej podstawy. Podkreśla się również, że w sytuacji kiedy przyczyna krwawienia jest odwracalna, zasadnym jest ponowne włączenie leczenia przeciwkrzepliwego po usunięciu przyczyny krwawienia, a nie kwalifikacja do zamknięcia uszka lewego przedsionka. Należy zauważyć, że praktycznie wszyscy pacjenci dializowani należą do grupy wysokiego ryzyka krwawienia w ocenie według skali HAS-BLED (schyłkowa niewydolność nerek, wiek > 65 lat, stosowanie heparyny w trakcie hemodializ, predyspozycja do krwawień, nadciśnienie tętnicze) [51].

SKUTECZNOŚĆ

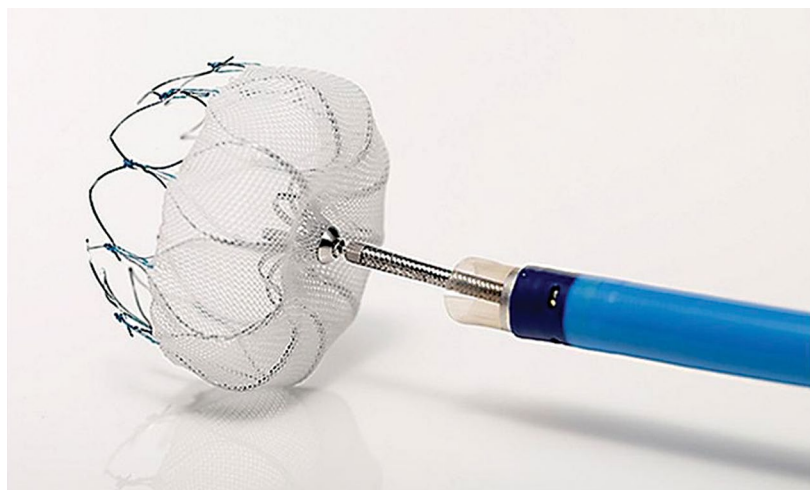
Najszerzej przebadanym systemem do przezcewnikowego zamknięcia uszka lewego przedsionka jest WATCHMAN (Boston Scientific) (ryc. 5). Skuteczność i bezpieczeństwo zabiegów z użyciem tego okludera były dotychczas oceniane w dwóch badaniach randomizowanych, jednej metaanalizie i kilku badaniach rejestrowych. Pierwszym badaniem randomizowanym było badanie PROTECT AF, porównujące zamknięcie uszka lewego przedsionka okluderem WATCHMAN z terapią warfaryną w grupie 707 pacjentów, u których nie występowały przeciwwskazania do stosowania doustnych leków przeciwkrzepliwych [52]. Średni wynik w skali CHADS₂ w badanej grupie wyniósł $2,2 \pm 1,2$. Leczenie zabiegowe okazało się nie gorsze od leczenia farmakologicznego pod względem skuteczności ocenianej jako punkt końcowy złożony z udaru mózgu, zgonu sercowo-naczyniowego i zatorowości systemowej. U pacjentów w ramieniu zabiegowym badania odnotowano mniej udarów krwotocznych. Bezpieczeństwo oceniano jako punkt końcowy złożony z poważnych krwawień w trakcie obserwacji i powikłań okołozabiegowych. Odnotowano większą częstość zdarzeń



Rycina 4. Okluder AMPLATZER Amulet (St. Jude Medical) implantowany w uszku lewego przedsionka, przed uwolnieniem od systemu dostawczego — badanie echokardiograficzne przezprzełykowe, obrazowanie 3D

w ramieniu zabiegowym, na które złożyły się głównie powikłania okołozabiegowe. W obserwacji długoterminowej ($3,8 \pm 1,7$ roku) w badaniu PROTECT AF zamknięcie uszka lewego przedsionka spełniło kryterium wyższości w stosunku do leczenia warfaryną pod względem skuteczności, ponadto w grupie leczonej zabiegowo zaobserwowano istotnie mniejszą liczbę wszystkich zgonów [53]. Badanie PREVAIL było drugim randomizowanym badaniem porównującym zamknięcie uszka lewego przedsionka okluderem WATCHMAN z terapią warfaryną. Do badania włączono 407 pacjentów. Jego celem było potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia zabie-

▶▶Do zabiegu mogą być kwalifikowani pacjenci z AF, którzy uzyskali przynajmniej 2 punkty w skali ryzyka CHA₂DS₂VASc. Pacjenci dializowani w tej skali mają zazwyczaj 2 lub więcej punktów (np. wiek, niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, często cukrzyca), mimo że nie jest uwzględniona PChN◀◀



Rycina 5. Okluder WATCHMAN (Boston Scientific) (materiał pochodzi z www.bostonscientific.com)

▶▶Przecewnikowe zamknięcia uszka lewego przedsionka jest procedurą prewencyjną. W przypadku tego typu interwencji szczególny nacisk należy kłaść na bezpieczeństwo i dążyć do maksymalnego ograniczenia powikłań. Ze względu na złożoną anatomię i topografię uszka lewego przedsionka technika zabiegu jest bardziej wymagająca od innych procedur prewencyjnych w obrębie serca, na przykład zamknięcia przetrwałego otworu owalnego. W pierwszych latach rozwoju metody zwracano uwagę na względnie wysokie ryzyko poważnych powikłań okołozabiegowych◀◀

gowego w grupie obarczonej wyższym ryzykiem (średni wynik w skali CHADS₂ wyniósł 2,6 ± 1,0). W badaniu PREVAIL częstość zdarzeń, które składały się na złożony punkt końcowy skuteczności (zdefiniowany tak jak w badaniu PROTECT AF), była porównywalna w obu ramionach badania, aczkolwiek leczenie zabiegowe nie spełniło formalnych kryteriów równorzędności w stosunku do leczenia warfaryną [54]. W metaanalizie badań PROTECT AF i PREVAIL oraz rejestrów zaplanowanych jako kontynuacja badań randomizowanych wykazano, że leczenie zabiegowe jest równorzędne w stosunku do terapii warfaryną pod względem skuteczności (uwzględniającej wystąpienie wszystkich udarów mózgu i epizodów zatorowości systemowej), przy czym większa liczba udarów niedokrwiennych u pacjentów leczonych zabiegowo była kompensowana mniejszą liczbą udarów krwotocznych niż w grupie chorych leczonych warfaryną. Dodatkowo wykazano, że zamknięcie uszka lewego przedsionka wiązało się z niższym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i niewyjaśnionych oraz lepszą jakością życia w porównaniu z leczeniem warfaryną [55, 56].

Drugim szeroko przebadanym systemem służącym do przecewnikowego zamknięcia LAA jest Amplatzer Cardiac Plug — ACP/AMPLATZER Amulet (St. Jude Medical) (ryc. 6). W przypadku tych okluderów nie przeprowadzono dotychczas badań randomizowanych, a obecnie dostępne dane pochodzą z badań rejestrowych, które objęły pacjentów leczonych zabiegowo z powodu przeciwwskazań do leczenia przeciwkrzepliwego. Największe opublikowane badanie rejestrowe, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo zabiegów z użyciem okludera, ACP objęło 1047 pacjentów [57]. W tej grupie średni wynik uzyskany w skali CHA₂DS₂VASc wyniósł 4,5 ± 1,6. W obserwacji częstość udaru mózgu i zatoru systemowego wyniosła 2,3%/rok, co przełożyło się na 59-procentową redukcję ryzyka względem ryzyka oszacowanego według skali CHA₂DS₂VASc. Częstość dużych krwawień wyniosła 2,1%/rok, co przełożyło się na 61-procentową redukcję ryzyka względem ryzyka oszacowanego według skali HAS-BLED.

BEZPIECZEŃSTWO

Przecewnikowe zamknięcia uszka lewego przedsionka jest procedurą prewencyjną. W przypadku tego typu interwencji szczególny nacisk należy kłaść na bezpieczeństwo i dą-



Rycina 6. Okluder AMPLATZER Amulet (St. Jude Medical) (materiał pochodzi z www.sjm.com)

żyć do maksymalnego ograniczania powikłań. Ze względu na złożoną anatomię i topografię uszka lewego przedsionka technika zabiegu jest bardziej wymagająca od innych procedur prewencyjnych w obrębie serca, na przykład zamknięcia przetrwałego otworu owalnego. W pierwszych latach rozwoju metody zwracano uwagę na względnie wysokie ryzyko poważnych powikłań okołozabiegowych.

Najpoważniejsze powikłania zabiegu to: uszkodzenie ściany uszka lewego przedsionka skutkujące wyciekami krwi do worka osierdzowego i w części przypadków kończąca się tamponadą serca, jatrogeny udar niedokrwienny mózgu oraz przemieszczenie okludera. W badaniu PREVAIL, którego jednym z głównych celów było wykazanie bezpieczeństwa zabiegów zamknięcia uszka lewego przedsionka, końcowy złożony punkt bezpieczeństwa obejmował tamponadę serca, udar niedokrwienny mózgu, przemieszczenie okludera i inne powikłania naczyniowe występujące w okresie do 7 dni od zabiegu. Odnotowano 50-procentową redukcję poważnych zdarzeń okołozabiegowych w porównaniu z badaniem PROTECT AF (4,5% vs. 8,7%, p = 0,004), zwracając uwagę na wpływ krzywej uczenia na bezpieczeństwo zabiegów. Tamponada serca wystąpiła u 4% pacjentów w badaniu PROTECT AF i u 1,9% pacjentów w badaniu PREVAIL. Około zabiegowy udar niedokrwienny mózgu wystąpił u 1,1% pacjentów w badaniu PROTECT AF i u 0,7% pacjentów w badaniu PREVAIL. Przemieszczenie okludera wystąpiło u 0,4% pacjentów w badaniu PROTECT AF i u 0,7% pacjentów w bada-

niu PREVAIL. W ostatnio opublikowanych wynikach rejestru EWOLUTION, który objął 1021 pacjentów z AF i wysokim ryzykiem udaru mózgu, u których implantowano okluder WATCHMAN z powodu przeciwwskazań do leczenia przeciwkrzepliwego, wykazano dalsze istotne obniżenie częstości poważnych powikłań okołozabiegowych (2,8% w okresie do 7 dni od zabiegu) [58]. Informacje na temat bezpieczeństwa zabiegów z wykorzystaniem okluderów ACP/AMPLATZER Amulet są obecnie ograniczone do danych pochodzących z rejestru Tzikasa i wsp. [50]. W tym badaniu częstość poważnych zdarzeń, na które składały się występujące do 7 dni od zabiegu: zgon, tamponada serca, udar niedokrwienny mózgu, przemieszczenie okludera oraz powikłania wymagające interwencji kardiochirurgicznej bądź naczyniowej, wyniosła 5% (w tym zgon 0,76%, tamponada serca 1,24%, udar mózgu 0,86%, przemieszczenie okludera 0,76%).

Do przemieszczenia okludera najczęściej dochodzi w ciągu pierwszych 24 godzin po zabiegu, jednak opisane są również pojedyncze przypadki po kilku miesiącach od implantacji [59]. Przemieszczenie okludera jest zazwyczaj bezobjawowe, wówczas najczęściej zostaje on zidentyfikowany w aorcie brzusznej przy okazji rutynowych badań. W większości przypadków przemieszczony okluder udaje się usunąć przezcewnikowo za pomocą pętli, jednak czasami konieczna jest interwencja kardiochirurgiczna.

Powstanie skrzepliny na powierzchni okludera zwróconej do jamy lewego przedsionka dotyczy około 4% przypadków [50]. Nie wydaje się zasadne włączanie leków przeciwkrzepliwych w przypadku podejrzenia skrzepliny ściśle przylegającej do powierzchni okludera, gdyż jej obecność najpewniej jest elementem procesu tworzenia nowej tkanki pokrywającej urządzenie. Zagadnieniem wymagającym dalszych badań są przecieki wokół okludera. Niepełne zamknięcie uszka lewego przedsionka jest umownie definiowane jako przeciek o średnicy strumienia > 5 mm w przypadku użycia okludera WATCHMAN, oraz > 3 mm w przypadku użycia okludera ACP/AMPLATZER Amulet. Istotne przecieki w największym rejestrze ACP stwierdzono u 1,9% pacjentów [50]. Dotychczas nie udowodniono, że obecność przecieku przekłada się na zmniejszenie skuteczności zabiegu [60].

Obecnie wciąż nie można pominąć kwestii ryzyka związanego z zabiegiem, jednak wprowadzenie nowej generacji okluderów, optyma-

lizacja techniki zabiegu oraz rosnące doświadczenie ośrodków doprowadziły do znacznego ograniczenia liczby powikłań. Mimo to liczba zdarzeń niepożądanych we wczesnym okresie po zabiegu jest względnie wysoka, a korzyści polegające na zmniejszeniu ryzyka udaru mózgu oraz powikłań krwotocznych (wynikające z przerwania leczenia przeciwkrzepliwego) pojawiają się w dłuższej perspektywie czasu, dlatego podejmując decyzję o kwalifikacji do leczenia zabiegowego, należy zawsze brać pod uwagę przewidywaną długość życia pacjenta. Należy również podkreślić, iż aby zapewnić maksymalne bezpieczeństwo, zabiegi powinny być wykonywane jedynie w dużych ośrodkach, które oferują pacjentom kompleksową opiekę. Ze względu na możliwość wystąpienia późnych powikłań należy uczulać pacjentów na pewne objawy (tj. nagła duszność, ból w klatce piersiowej, omdlenie, kołatanie serca) mogące świadczyć o nieprawidłowościach związanych z okluderem. W przypadku wystąpienia takich zdarzeń pacjent powinien niezwłocznie szukać pomocy medycznej.

PRZECWEJNIKOWE ZAMKNIĘCIE USZKA LEWEGO PRZEDSIONKA U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBA NEREK I MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW

Określenie roli przezcewnikowego zamknięcia uszka lewego przedsionka w grupie chorych z PChN jest szczególnie istotne. Przede wszystkim dotyczy to pacjentów ze schyłkową PChN, u których istnieją poważne wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa stosowania leczenia przeciwkrzepliwego. Dane z literatury wskazują, że przezskórne interwencje wewnątrznacyniowe u pacjentów z PChN obarczone są wyższym ryzykiem powikłań okołozabiegowych i gorszymi wynikami bezpośrednimi [61]. A zatem potencjalnie wyższe ryzyko niekorzystnych zdarzeń związanych z zabiegiem może ograniczać rolę przezcewnikowego zamknięcia LAA w grupie chorych ze schyłkową PChN.

W ostatnich miesiącach opublikowano pierwszą analizę wpływu PChN na bezpieczeństwo i skuteczność zabiegów zamknięcia uszka lewego przedsionka [62]. Analizę oparto na danych z europejskiego rejestru Tzikasa i wsp. obejmującego 1053 pacjentów, u których przeprowadzono zabiegi z użyciem okludera ACP. W tej grupie u 375 pacjentów rozpoznano PChN (GFR < 60 ml/min), wśród których 14 otrzymało leczenie nerkozastęp-

cze. Pacjenci z PChN odznaczali się wyższym ryzykiem (CHA₂DS₂VASc: 4,9 ± 1,5; HAS-BLED: 3,4 ± 1,3) w porównaniu z pacjentami bez PChN (CHA₂DS₂VASc: 4,2 ± 1,6; HAS-BLED: 2,9 ± 1,2). Okluder z powodzeniem implantowano u podobnego odsetka pacjentów z PChN i bez PChN (98% vs. 97%; p = 0,23). Poważne powikłania okołozabiegowe (MAE, *major adverse events*) obserwowano u 6,1% pacjentów z PChN i u 4,5% pacjentów bez PChN (p = 0,47). Co ważniejsze, liczba MAE była podobna w grupie pacjentów z GFR < 30 ml/min w porównaniu do grupy pacjentów z GFR > 30 ml/min (3,7% vs. 5,2%; p = 0,79). Żaden z pacjentów, szczególnie z upośledzoną wyjściową funkcją nerek, nie wymagał wdrożenia dializ po zabiegu. U pacjentów z GFR < 30 ml/min obserwowano niższe całkowite przeżycie w porównaniu z pacjentami z GFR > 30 ml/min (84% po roku i 84% po 2 latach vs. 96% po roku i 93% po 2 latach; p < 0,001) oraz niższe przeżycie bez zdarzeń sercowo-naczyniowych (81% po roku i 81% po 2 latach vs. 92% po roku i 86% po 2 latach; p = 0,007). U pacjentów z GFR < 30 ml/min główną przyczyną zgonów były zdarzenia sercowo-naczyniowe, w przeciwieństwie do pacjentów z GFR > 30 ml/min (6,9% vs. 1,4%; p = 0,007), zgony te nie były jednak związane z implantowanym okluderem. Zgony w grupie pacjentów z GFR < 30 ml/min były spowodowane głównie zaostrzeniem przewlekłej niewydolności serca i najprawdopodobniej były odzwierciedleniem wyższego ogólnego ryzyka w tej populacji. Częstość poważnych zdarzeń niezakończonych zgonem [tj. udaru mózgu, incydentu przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego (TIA, *transient ischaemic attack*) i dużego krwawienia] nie różniła się istotnie u pacjentów z GFR < 30 ml/min w porównaniu z pacjentami z GFR > 30 ml/min (4,1%/rok vs. 4,5%/rok; p = 1,00).

U pacjentów z GFR < 60 ml/min, których ryzyko określone według skali CHA₂D_sVASc było wyższe niż w całej badanej populacji i wynosiło 6,3%/rok, rzeczywista częstość zdarzeń (udar mózgu i TIA) wyniosła 2,7%/rok, co przełożyło się na 60-procentową względną redukcję ryzyka. Podobną względną redukcję ryzyka odnotowano u pacjentów z GFR > 60 ml/min (rzeczywista częstość zdarzeń 2,1%/rok, redukcja ryzyka o 60%; p = NS).

Ryzyko poważnych krwawień określone według skali HAS-BLED wzrastało w grupie pacjentów z PChN wraz z jej zaawansowaniem od 5,6%/rok u pacjentów z GFR 30–60 ml/min

do 9,5%/rok u pacjentów z GFR < 15 ml/min. Redukcja ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia utrzymywała się we wszystkich podgrupach zdefiniowanych według wartości GFR i była porównywalna z obserwowaną redukcją ryzyka u pacjentów z prawidłową funkcją nerek (-54% vs. -64%; p = NS). Pozytywny wpływ leczenia zabiegowego na częstość występowania powikłań krwotocznych był bezpośrednio związany z możliwością odstawienia doustnych leków przeciwkrzepliwych, które podczas ostatniej wizyty kontrolnej stosowano jedynie u 4,7% pacjentów.

W kontrolnym echokardiograficznym badaniu przezprzełykowym, które wykonano u 609 pacjentów średnio po 204 ± 199 dniach od zabiegu, obecność skrzepliny na powierzchni okludera stwierdzono u 27 pacjentów (4,4%). Nie stwierdzono częstszego występowania skrzeplin na powierzchni okludera u pacjentów z GFR < 60 ml/min.

CZY PRZECZEWNIKOWE ZAMKNIĘCIE USZKA LEWEGO PRZEDSIONKA ZASTĄPI LECZENIE PRZECIWKRZEPLIWE U PACJENTÓW Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW I SCHYŁKOWĄ PRZEWLEKŁĄ CHOROBA NEREK?

U pacjentów z AF i schyłkową PChN zasadność stosowania terapii przeciwkrzepliwiej w prewencji udarów mózgu jest kwestionowana ze względu na brak jednoznacznych korzyści i wysokie ryzyko powikłań. A zatem wydaje się prawdopodobne, że przeczewnikowe zamknięcie LAA może stać się metodą prewencji udarów mózgu z wyboru w tej grupie chorych. Omówione powyżej badanie rejestrowe [62] wskazuje, że leczenie zabiegowe odznacza się podobnym profilem skuteczności i bezpieczeństwa w grupach pacjentów z PChN i prawidłową funkcją nerek. W powyższym badaniu nie przeprowadzono osobnej analizy dla pacjentów dializowanych ze względu na małą liczebność tej grupy (14 pacjentów), jednak wydaje się, że właśnie pacjenci leczeni nerkozastępczo, którzy, jak wcześniej podkreślono, są szczególnie narażeni na powikłania terapii warfaryną (tj. krwawienia, progresję niewydolności nerek i nasilenie zwapnień w naczyniach krwionośnych), odnoszą największą korzyść z leczenia zabiegowego. Odrębną kwestią jest potencjalny wpływ zamknięcia uszka lewego przedsionka na regulację wypełnienia łożyska naczyniowego. Komórki śródbłonna uszka lewego przedsionka pełnią funkcję

►► U pacjentów z AF i schyłkową PChN zasadność stosowania terapii przeciwkrzepliwiej w prewencji udarów mózgu jest kwestionowana ze względu na brak jednoznacznych korzyści i wysokie ryzyko powikłań. A zatem wydaje się prawdopodobne, że przeczewnikowe zamknięcie LAA może stać się metodą prewencji udarów mózgu z wyboru w tej grupie chorych ◀◀

endokrynną poprzez syntezę i wydzielanie przedsionkowego i mózgowego czynnika natriuretycznego. W związku z tym, że peptydy natriuretyczne odgrywają ważną rolę w regulacji bilansu płynowego, wypełnienia łożyska naczyniowego i uczucia pragnienia, eliminacja uszka lewego przedsionka może upośledzać tę fizjologiczną regulację. Obecnie nie ma wielu danych dotyczących wpływu zamknięcia uszka lewego przedsionka na stężenie peptydów natriuretycznych w osoczu [63, 64, 65]. Należy jednak zaznaczyć, że nie odnotowano po operacyjnym wycięciu uszka lewego przedsionka późnych powikłań mogących mieć związek z dysregulacją w zakresie peptydów natriuretycznych. Potencjalnie istotną kwestią u pacjentów ze schyłkową PChN są gwałtowne zmiany objętości wewnątrznaczyniowej oraz heparynizacja stosowana podczas hemodializ, które mogą mieć wpływ na późną skuteczność zamknięcia uszka lewego przedsionka poprzez opóźnianie tworzenia nowej tkanki na powierzchni okludera oraz utrzymywanie się przecieków.

PODSUMOWANIE

U pacjentów ze schyłkową PChN i niezastawkowym AF, którzy obciążeni są wysokim

ryzykiem udaru mózgu i równocześnie wysokim ryzykiem poważnych krwawień, decyzja o włączeniu leczenia przeciwkrzepliowego jest niezwykle trudna i dlatego powinna być wynikiem ścisłej współpracy kardiologa i nefrologa. Coraz częściej pojawiające się dane kwestionujące zasadność leczenia warfaryną pacjentów ze schyłkową PChN skłaniają do poszukiwania innych skutecznych metod. Przewodnikowe zamknięcie uszka lewego przedsionka jest wciąż względnie nową metodą prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z niezastawkowym AF, którą obecnie można zaproponować w przypadku występowania wyraźnych przeciwwskazań do terapii przeciwkrzepliwej. Zanim leczenie zabiegowe zostanie uznane za równorzędną alternatywę dla leczenia przeciwkrzepliowego w populacji ogólnej czy też metodę z wyboru w populacji pacjentów ze schyłkową PChN, powinny zostać wyjaśnione kwestie związane z długoterminowym bezpieczeństwem i skutecznością tej metody. Ważną rolę w kwalifikacji pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek do zamknięcia uszka lewego przedsionka, a także w długoterminowej obserwacji po zabiegu powinni odgrywać nefrologi, którzy z racji prowadzenia terapii nerkozastępczej mają duże możliwości monitorowania tych pacjentów.

▶▶Przewodnikowe zamknięcie uszka lewego przedsionka jest wciąż względnie nową metodą prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z niezastawkowym AF, którą obecnie można zaproponować w przypadku występowania wyraźnych przeciwwskazań do terapii przeciwkrzepliwej◀◀

STRESZCZENIE

Migotanie przedsionków jest najczęstszym zaburzeniem rytmu serca u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Skuteczną metodą prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych w populacji ogólnej pacjentów z migotaniem przedsionków jest dostne leczenie przeciwkrzepliwe, jednak u znacznego odsetka pacjentów ze schyłkową przewlekłą chorobą nerek terapia ta nie jest skuteczna i wiąże się z licznymi powikłaniami krwotocznymi, a także przyczynia się do rozwoju zwapnień w ukła-

dzie sercowo-naczyniowym. Celem niniejszego opracowania jest podsumowanie wiedzy na temat leczenia przeciwkrzepliowego u pacjentów z migotaniem przedsionków i przewlekłą chorobą nerek oraz przedstawienie alternatywnej metody leczenia — przewodnikowego zamknięcia uszka lewego przedsionka.

Forum Nefrol 2017, tom 10, nr 1, 21–33

Słowa kluczowe: przewlekła choroba nerek, migotanie przedsionków, leczenie przeciwkrzepliwe, przewodnikowe zamknięcie uszka lewego przedsionka

1. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania u chorych z migotaniem przedsionków. Wytyczne dotyczące postępowania u chorych z migotaniem przedsionków. *Kardiologia Polska*. 2010; 68 (supl. VII): 487–566.
2. Genovesi S., Pogliani D., Faini A. i wsp. Prevalence of atrial fibrillation and associated factors in a population of long-term hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 46: 897–902.
3. Abe S., Yoshizawa M., Nakanishi N.I. i wsp. Electrocardiographic abnormalities in patients receiving hemodialysis. *Am. Heart J.* 1996; 131: 1137–1144.
4. Ansari N., Manis T., Feinfeld D.A. Symptomatic atrial arrhythmias in hemodialysis patients. *Ren. Fail.* 2001; 23: 71–76.
5. Vázquez-Ruiz de Castrovejola E., Sánchez-Perales C., Lozano-Cabezas C. i wsp. Incidence of atrial fibrillation in hemodialysis patients. A prospective long-term follow-up study. *Rev. Esp. Cardiol.* 2006; 59: 779–784.
6. Duda B., Szuffladowicz E., Jedynak Z. i wsp. Migotanie przedsionków a choroby nerek. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2009; 3: 213–221.
7. Tripepi G., Benedetto F.A., Mallamaci F. i wsp. Left atrial volume in end-stage renal disease a prospective cohort study. *J. Hypertens.* 2006; 24: 1173–1180.

Piśmiennictwo

8. Rao N.N., Dundon B.K., Worthley M.I., Faul R.J. The Impact of Arteriovenous Fistulae for Hemodialysis on the Cardiovascular System. *Semin. Dial.* 2016; 29: 214–221.
9. Liu T., Li G. Pulmonary vein dilatation: another possible crosslink between left atrial enlargement and atrial fibrillation? *Int. J. Cardiol.* 2008; 123: 193–194.
10. Irvanian S., Dudley S.C. Oxidative stress in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Curr. Cardiol. Rev.* 2006; 2: 247–254.
11. Wratten M.L., Galaris D., Tetta C. i wsp. Evolution of oxidative stress and inflammation during hemodialysis and their contribution to cardiovascular disease. *Antioxid Redox Signal* 2002; 4: 935–944.
12. Korzets A., Ori Y., Herman M. Serum potassium levels and atrial fibrillation in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16: 1090.
13. Madrid A.H., Peng J., Zamora J. i wsp. The role of angiotensin receptor blockers and/or angiotensin converting enzyme inhibitors in the prevention of atrial fibrillation in patients with cardiovascular diseases: meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2004; 27: 1405–1410.
14. Koomans H.A., Blankestijn P.J., Joles J.A. Sympathetic hyperactivity in chronic renal failure: a wake-up call. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 524–537.
15. Ferreira J.P., Santos M. Heart Failure and atrial Fibrillation: From Basic Science to Clinical Practice. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16: 3133–3147.
16. Bautista J., Bella A., Chaudhari A. i wsp. Advanced chronic kidney disease in non-valvular atrial fibrillation: extending the utility of R₂CHADS₂ to patients with advanced renal failure. *Clin. Kidney J.* 2015; 8: 226–231.
17. Vazquez E., Sanchez-Perales C., Garcia-Garcia F. i wsp. Atrial fibrillation in incident dialysis patients. *Kidney Int.* 2009; 76: 324–330.
18. US Renal Data System: USRDS 2006 Annual Data Report. Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, 2006.
19. Kobayashi M., Hirawa N., Yatsu K. i wsp. Relationship between silent brain infarction and chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 201–207.
20. Lutz J., Menke J., Sollinger D., Schinzel H., Thürmel K. Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29: 29–40.
21. Olesen J.B., Lip G.Y., Kamper A.L. i wsp. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *NEJM* 2012; 367: 625–635.
22. Jalal D., Chonchol M., Targher G. Disorders of hemostasis associated with chronic kidney disease. *Semin. Thromb. Hemost.* 2010; 36: 34–40, 50.
23. Małyszko J., Małyszko J.S., Mysłiwiec M., Buczek W. Hemostasis in chronic renal failure. *Rocz. Akad. Med. Białymst.* 2005; 50: 126–131.
24. Benigni A., Boccardo P., Galbusera M. i wsp. Reversible activation defect of the platelet glycoprotein IIb-IIIa complex in patients with uremia. *Am. J. Kidney Dis.* 1993; 22: 668–676.
25. Kyrle P.A., Stockenhuber F., Brenner B. i wsp. Evidence for an increased generation of prostacyclin in the microvasculature and an impairment of the platelet alpha-granule release in chronic renal failure. *Thromb. Haemost.* 1988; 60: 205–208.
26. Młodawska E., Tomaszuk-Kazberuk A., Łopatowska P., Musiał W.J., Małyszko J. Management of patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease in light of the latest guidelines. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2016; 126: 353–362.
27. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: Anti-thrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146: 857–867.
28. Dlott J.S., George R.A., Huang X. i wsp. National assessment of warfarin anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation* 2014; 129: 1407–1414.
29. Birman-Deych E., Radford M.J., Nilasena D.S., Gage B.F. Use and effectiveness of warfarin in medicare beneficiaries with atrial fibrillation. *Stroke* 2006; 37: 1070–1074.
30. Glader E.L., Sjölander M., Eriksson M., Lundberg M. Persistent use of secondary preventive drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke. *Stroke* 2010; 41: 397–401.
31. Dahal K., Kunwar S., Rijal J., Schulman P., Lee J. Stroke, major bleeding, and mortality outcomes in warfarin users with atrial fibrillation and chronic kidney disease: A meta-analysis of observational studies. *Chest* 2016; 149: 951–959.
32. Price P.A., Faus S.A., Williamson M.K. Warfarin causes rapid calcification of the elastic lamellae in rat arteries and heart valves. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 18: 1400–1407.
33. Hayashi M., Takamatsu I., Kanno Y., Yoshida T., Abe T., Sato Y.; Japanese Calciphylaxis Study Group. A case-control study of calciphylaxis in Japanese end-stage renal disease patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27: 1580–1584.
34. Mac-Way F., Poulin A., Utescu M.S. i wsp. The impact of warfarin on the rate of progression of aortic stiffness in hemodialysis patients: a longitudinal study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29: 2113–2120.
35. Chatrou M.L., Winckers K., Hackeng T.M. i wsp. Vascular calcification: the price to pay for anticoagulation therapy with vitamin K-antagonists. *Blood Rev.* 2012; 26: 155–166.
36. Brodsky S.V., Nadasdy T., Rovin B.H. i wsp. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int.* 2011; 80: 181–189.
37. Liu G., Long M., Hu X. i wsp. Effectiveness and safety of warfarin in dialysis patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e2233.
38. Li J., Wang L., Hu J., Xu G. Warfarin use and the risks of stroke and bleeding in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and a meta-analysis. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2015; 25: 706–713.
39. The Task Force for the 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 Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 2016. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
40. Del-Carpio Munoz F., Gharacholou S.M. i wsp. Meta-analysis of renal function on the safety and efficacy of novel oral anticoagulants for atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 2016; 117: 69–75.
41. Böhm M., Ezekowitz M.D., Connolly S.J. i wsp. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation. An analysis from the RE-LY Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65: 2481–2493.

42. Eliquis. Full Prescribing Information. Princeton NJ, Bristol-Meyers Squibb 2014. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/202155s002lbl.pdf.
43. Chan K.E., Edelman E.R., Wenger J.B., Thadhani R.I., Maddux F.W. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation* 2015; 131: 972–979.
44. Blackshear J.L., Odell J.A. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann. Thorac. Surg.* 1996; 61: 755–759.
45. Madden J. Resection of the left auricular appendix; a prophylaxis for recurrent arterial emboli. *J. Am. Med. Assoc.* 1949; 140: 769–772.
46. Kanderian A.S., Gillinov A.M., Pettersson G.B., Blackstone E., Klein A.L. Success of surgical left atrial appendage closure: assessment by transesophageal echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 924–929.
47. García-Fernández M.A., Pérez-David E., Quiles J. i wsp. Role of left atrial appendage obliteration in stroke reduction in patients with mitral valve prosthesis: a transesophageal echocardiographic study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 1253–1258.
48. Bartus K., Bednarek J., Myc J. i wsp. Feasibility of closed-chest ligation of the left atrial appendage in humans. *Heart Rhythm* 2011; 8: 188–193.
49. Sievert H., Lesh M.D., Trepels T. i wsp. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience. *Circulation* 2002; 105: 1887–1889.
50. Tzikas A., Shakir S., Gafoor S. i wsp. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: Multi-centre experience with the AMPLATZER cardiac plug. *Euro-Intervention* 2015; 11: 1170–1179.
51. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaat R., de Vos C.B., Crijns H.J., Lip G.Y. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093–1100.
52. Holmes D.R., Reddy V.Y., Turi Z.G. i wsp. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: A randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2009; 374: 534–542.
53. Reddy V.Y., Sievert H., Halperin J. i wsp. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: A randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 1988–1998.
54. Holmes D.R., Kar S., Price M.J. i wsp. Prospective randomized evaluation of the watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64: 1–12.
55. Holmes D.R., Doshi S.K., Kar S. i wsp. Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: A patient-level meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65: 2614–2623.
56. Alli O., Doshi S., Kar S. i wsp. Quality of life assessment in the randomized PROTECT AF (percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation) trial of patients at risk for stroke with nonvalvular atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61: 1790–1798.
57. Boersma L.V., Schmidt B., Betts T.R. i wsp. Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: Peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry. *Eur. Heart J.* 2016; 37: 2465–2474.
58. Mester P., Dompnier A., Belle L. Asymptomatic migration of an AMPLATZER™ Amulet™ left atrial appendage occluder through the mitral valve. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2016. doi: 10.1002/ccd.26557.
59. Viles-Gonzalez J.F., Kar S., Douglas P. i wsp. The clinical impact of incomplete left atrial appendage closure with the Watchman Device in patients with atrial fibrillation: a PROTECT AF (Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage Versus Warfarin Therapy for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation) substudy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59: 923–929. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.028.
60. Kappetein A.P., Head S.J., Généreux P. i wsp. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60: 1438–1454.
61. Kefer J., Tzikas A., Freixa X. i wsp. Impact of chronic kidney disease on left atrial appendage occlusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2016; 207: 335–340. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.01.003.
62. Maybrook R., Pillarisetti J., Yarlagadda V. i wsp. Electrolyte and hemodynamic changes following percutaneous left atrial appendage ligation with the LARIAT device. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2015; 43: 245–251.
63. Cruz-Gonzalez I., Palazuelos Molinero J., Valenzuela M. i wsp. Brain natriuretic peptide levels variation after left atrial appendage occlusion. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2015; doi <http://dx.doi.org/10.1002/ccd.25985>.
64. Majunke N., Sandri M., Adams V. i wsp. Atrial and brain natriuretic peptide secretion after percutaneous closure of the left atrial appendage with the Watchman device. *J. Invasive Cardiol.* 2015; 27: 448–452.