

# Σύγκλειση ωτίου αριστερού κόλπου: Νεότερα δεδομένα για τις συσκευές

✦ Κωνσταντίνος Π. Τούτουζας

Καθηγητής Καρδιολογίας, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, "Ιπποκράτειο" Γ.Ν.Α.

**Τ**ο κύριο πλεονέκτημα της σύγκλεισης του ωτίου του αριστερού κόλπου είναι η επίτευξη της πρόληψης των θρομβοεμβολικών επεισοδίων, επιτυγχάνοντας παράλληλα μείωση του αιμορραγικού κινδύνου, που συνδέεται με τη μακροχρόνια χορήγηση αντιπηκτικών. Η δημιουργία θρόμβου στη συσκευή σύγκλεισης μετά την επιτυχή εμφύτευσή της αποτελεί την αχίλλειο πτέρνα αυτής της τεχνικής, καθώς παρατηρείται στο 3-5% των ασθενών και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Οι αιτιολογικοί παράγοντες φαίνονται να σχετίζονται με τα χαρακτηριστικά του ασθενούς, το είδος της συσκευής, τον τρόπο εμφύτευσης και τη φαρμακευτική αγωγή μετεπεμβατικά. Μια πρόσφατη μελέτη ανέδειξε τις διαταραχές υπερπηκτικότητας, την περικαρδιακή συλλογή, την παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή και τη βαθιά εμφύτευση της συσκευής, ως ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση σχετιζόμενη με τη συσκευή. Η θρόμβωση συνήθως διαγιγνώσκεται μετεπεμβατικά, είτε κατά τη διάρκεια της συνήθους παρακολούθησης του ασθενούς ή μετά από ισχαιμικό επεισόδιο με τη χρήση διοισοφαγικής υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης ή αξονικής τομογραφίας καρδιάς. Για την πρόληψη της θρόμβωσης χρησιμοποιείται ευρέως αντιθρομβωτική αγωγή μετεπεμβατικά. Η θεραπευτική αυτή προσέγγιση αμφισβητείται, καθώς αυξάνει τον αιμορραγικό κίνδυνο στους ασθενείς αυτούς. Καθώς η αιμορραγία αποτε-

λεί την πιο συχνή και επικίνδυνη μετεπεμβατική επιπλοκή, γεννάται η ανάγκη εύρεσης νέων θεραπευτικών στρατηγικών, που να μειώνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο.

Μεγάλη μη τυχαίοποιημένη προοπτική μελέτη, η οποία δημοσιεύτηκε πρόσφατα στο περιοδικό JACC, προσπάθησε να συγκρίνει δυο διαφορετικές θεραπευτικές στρατηγικές μετά τη σύγκλειση του ωτίου του αριστερού κόλπου, τη χορήγηση μισής δόσης αντιπηκτικής αγωγής με τη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετεπεμβατικά.

Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 555 ασθενείς, από τρία κέντρα (με μέση ηλικία 75 έτη, 63% άνδρες), οι οποίοι υποβλήθηκαν επιτυχώς σε σύγκλειση του ωτίου του αριστερού κόλπου, από το Δεκέμβριο του 2014 έως το Σεπτέμβριο του 2019, με τη χρήση συσκευής Watchman. Η μέση τιμή του CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score των ασθενών ήταν 4 και του HAS-BLED score ήταν 3. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε δύο ομάδες με βάση τη θεραπευτική στρατηγική μετεπεμβατικά: Το 64% των ασθενών έλαβε τις πρώτες 45 ημέρες πλήρη δόση αντιπηκτικής αγωγής σε συνδυασμό με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (81 mg) και στη συνέχεια έλαβε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ακετυλοσαλικυλικό οξύ (81 mg) και κλοπιδογρέλη (75 mg)) από τη 45<sup>η</sup> ημέρα έως τον 6<sup>ο</sup> μήνα και ακολούθως μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ακετυλοσαλικυλικό οξύ). Το 46% των ασθενών έλαβε τις πρώτες 45 ημέρες μισή δόση αντιπηκτικής αγωγής σε συνδυασμό με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (81 mg) και στη συνέχεια

μονοθεραπεία με μισή δόση αντιπηκτικής αγωγής. Η πλειονότητα των ασθενών της δεύτερης ομάδας (88%) έλαβε απιξαμπάνη, ενώ μόλις το 12% έλαβε ριβαροξαμπάνη. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε δι-οισοφαγική υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη στις 45, στις 180 και στις 360 ημέρες και όλοι οι ασθενείς διέθεταν τουλάχιστον 2 μελέτες και 9 μήνες παρακολούθησης. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών ήταν 13 μήνες.

Η μελέτη αυτή ανέδειξε τη χορήγηση χαμηλής δόσης αντιπηκτικής αγωγής ανώτερη της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ως προς τις αιμορραγίες, τα θρομβοεμβολικά επεισόδια και τη θρόμβωση της συσκευής. Πιο συγκεκριμένα, η ομάδα των ασθενών που έλαβε χαμηλή δόση αντιπηκτικής αγωγής παρουσίασε λιγότερα θρομβοεμβολικά επεισόδια (0.5% έναντι 3.1%,  $P = .046$ ), λιγότερες αιμορραγίες (0.5% έναντι 3.9%,  $P = .018$ ) και λιγότερες θρομβώσεις σχετιζόμενες με τη συσκευή (0% έναντι 3.4%,  $P = .009$ ), σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Από τους 12 ασθενείς που παρουσίασαν θρόμβωση σχετιζόμενη με τη συσκευή, οι 11 θεραπεύτηκαν επιτυχώς με τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής για 6-8 εβδομάδες και ο ένας χρειάστηκε χειρουργική αφαίρεση.

Παρόλο που τα αποτελέσματα αυτής τη μελέτης είναι αξιοσημείωτα, με δυνητικά σημαντικές κλινικές εφαρμογές, στη μελέτη αυτή υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί, οι οποίοι θα πρέπει να ληφθούν υπόψιν. Αρχικά, η μελέτη αυτή δεν είναι τυχαιοποιημένη μελέτη, γεγονός που ελλοχεύει τον κίνδυνο μεροληψίας στην επιλογή των ασθενών. Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο αποκλείστηκαν από τη μελέτη, παρόλο που η νεφρική νόσος αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση θρόμβωσης σχετιζόμενης με τη συσκευή και η ανάλυση των υπερηχοκαρδιογραφικών μελετών δεν πραγματοποιήθηκε τυφλά από ένα εργαστήριο υπερήχου, αλλά από υπερηχολόγους σε κάθε κέντρο. Επιπλέον, στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκαν μόνο συσκευές Watchman, χωρίς να δύναται να προεκταθούν τα αποτελέσματα και στις υπόλοιπες συσκευές που χρησιμοποιούνται ευρέως για τη σύγκλιση του ωτίου του αριστερού κόλπου.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης είναι αξιοσημείωτα και γεννούν την ανάγκη για το σχεδιασμό μιας μεγάλης τυχαιοποιημένης μελέτης, η οποία θα

εξαλείψει τους περιορισμούς που προαναφέρθηκαν. Το μέλλον στις συσκευές σύγκλισης είναι αρκετά υποσχόμενο, χωρίς να μπορεί να αποκλειστεί στο μέλλον η δημιουργία συσκευών εμπλουτισμένων με αντιθρομβωτικά φάρμακα, επιτυγχάνοντας με αυτό τον τρόπο τη μείωση έως και εξάλειψη του θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου.

Μια ακόμα μελέτη, που δημοσιεύθηκε πολύ πρόσφατα, είχε ως στόχο να καταγράψει τις θρομβώσεις μιας νεότερης συσκευής σύγκλισης του ωτίου του αριστερού κόλπου, της Amulet. Σε 1.088 ασθενείς που εμφυτεύθηκε η συγκεκριμένη συσκευή, παρατηρήθηκε 99% επιτυχής εμφύτευση και είχε σχετικά χαμηλό ποσοστό θρομβώσεων. Η ετήσια επίπτωση της θρόμβωσης της συσκευής ήταν 1,7%. Στο 82% των θρομβωμένων συσκευών δεν είχε καλυφθεί το ρύγχος της αριστερής άνω πνευμονικής φλέβας, που σημαίνει ότι δεν ήταν βέλτιστη η εμφύτευση. Το 14,4% των ασθενών με θρόμβωση πέθαναν έναντι 8,3% χωρίς θρόμβωση, ενώ 3 ασθενείς με θρόμβωση είχαν αγγειακό εγκεφαλικό στο πρώτο 3μηνο. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε, ότι οι ασθενείς με θρόμβωση της συσκευής είχαν 4,1 φορές παραπάνω κίνδυνο για καρδιαγγειακό θάνατο, ή ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Ένα ενδιαφέρον στοιχείο ήταν ότι οι ασθενείς με μεγάλο πλάτος στην είσοδο του αριστερού κόλπου είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο για θρόμβωση.

Έτσι φαίνεται, ότι τα αποτελέσματα βελτιώνονται και η θρόμβωση της συσκευής είναι σχετικά σπάνια, αλλά συνοδεύεται με αυξημένη επίπτωση θανάτων και εγκεφαλικών επεισοδίων.

Επίσης, το Νοέμβριο του 2021, δημοσιεύθηκε στο *Circulation* και μια σημαντική μελέτη που συνέκρινε τις δύο συσκευές. Η συσκευή Amulet είχε λιγότερες διαφυγές ( $\geq 3$  mm) σε σχέση με τη συσκευή Watchman 2.5. Συγκεκριμένα, οι μέτριες διαφυγές ( $\geq 3$  mm), στις 45 ημέρες, ήταν συχνότερες στις συσκευές Watchman 2.5 (11% vs 26%) και αυτή η διαφορά παρέμεινε στο ένα έτος (9% vs 22%;  $P < 0.001$ ). Αλλά και η μικρότερη μελέτη SWISS-APERO, που παρουσιάσθηκε στο TCT 2021, έδειξε ότι αν και οι δύο συσκευές είχαν την ίδια εναπομείνουσα βατότητα προς το ωτίο, η συσκευή Amulet είχε λιγότερες διαφυγές στις 45 ημέρες, όπως εκτιμήθηκε με το διοισοφαγικό υπερηχογράφημα.

Πάρα ταύτα, δεν έχει ακόμα αποσαφηνισθεί ότι υπερτερεί σε κλινικά συμβάματα κάποια συσκευή. Τα επόμενα έτη περιμένουμε μεγάλες μελέτες για τη διερεύνηση της κλινικής σημασίας των διαφυγών, της προσπάθειας για τη βέλτιστη δυνατή εμφύτευση των συσκευών στο ωτίο του αριστερού κόλπου, αλλά και της καταλληλότερης αντιθρομβωτικής αγωγής

για την αποφυγή των θρομβώσεων. Η σύγκλιση του ωτίου είναι μια υποσχόμενη τεχνική αποφυγής ισχαιμικών επεισοδίων σε ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν αντιπηκτική αγωγή, κυρίως λόγω αιμορραγιών, αλλά χρειάζεται ακόμα απόκτηση εμπειρίας για την επίλυση των αναφερθέντων προβλημάτων.

## ► ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Della Rocca DG, Magnocavallo M, Di Biase L, et al. Long-term half-dose novel oral anticoagulation versus standard antithrombotic therapy after left atrial appendage occlusion with Watchman. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2021;Epub ahead of print.
2. Nielsen-Kudsk JE. Prevention of left atrial appendage device-related thrombosis: is reduced-dose novel oral anticoagulation the way forward? *J Am Coll Cardiol Interv.* 2021;Epub ahead of print.



**Μπουκέτο με λουλούδια σε γκρι βάζο** Pablo Picasso, 1908