



## ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ. ΧΤΙΖΟΝΤΑΣ ΤΕΙΧΗ ΚΑΙ ΓΚΡΕΜΙΖΟΝΤΑΣ ΓΕΦΥΡΕΣ.

ΙΩΑΝΝΗΣ Ε. ΚΑΛΛΙΚΑΖΑΡΟΣ

Συντονιστής Διευθυντής Καρδιολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Α Ιπποκράτειο

**Η** κολπική μαρμαρυγή με επιπολασμό στο γενικό πληθυσμό περίπου 1% είναι η συχνότερη αρρυθμία και αποτελεί κύρια αιτία πρόκλησης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ), ανεξάρτητα εάν πρόκειται για παροξυσμική ή μόνιμη. Μάλιστα, επί κολπικής μαρμαρυγής μη βαλβιδικής αιτιολογίας, τα 2/3 των ΑΕΕ είναι αποτέλεσμα καρδιακών εμβόλων. Ανατομοπαθολογικές και υπερηχοκαρδιογραφικές μελέτες έχουν δείξει ότι περίπου το 90% αυτών των ΑΕΕ είναι αποτέλεσμα θρόμβων που εδράζονται στο αριστερό κολπικό ωτίο. Δυστυχώς, τα ΑΕΕ από καρδιακά έμβολα είναι ιδιαίτερα καταστροφικά με πολύ άσχημη πρόγνωση. Επομένως, οι στρατηγικές πρόληψης ή τουλάχιστον μείωσης της συχνότητας αυτών των ΑΕΕ αποτελούν επιτακτική ανάγκη. Η αντιπηκτική αγωγή, με μοναδικό εκπρόσωπο εδώ και πολλά έτη τον αναστολέα της βιταμίνης Κ, βαρφαρίνη, αν και απεδείχθη ιδιαίτερα αποτελεσματική στην μείωση των ισχαιμικών ΑΕΕ, ωστόσο παρουσιάζει πολλούς περιορισμούς, κυρίως λόγω των σχετικών ή απόλυτων αντενδείξεων που σχετίζονται κυρίως με τον αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο, αλλά και λόγω αδυναμίας συμμόρφωσης των ασθενών. Έχει βρεθεί ότι στην 4ετία μόνο 40% των ασθενών συνεχίζει να λαμβάνει την βαρφαρίνη, ενώ μόνο το 60% των επαναλαμβανόμενων INR παραμένουν εντός θεραπευτικού εύρους. Επιπλέον, στις μέρες μας με την συχνή χρήση της διπλής αντιαιμοπεταλικής αγωγής στα πλαίσια των διαδερμικών επεμβάσεων επαναγγείωσης, η ανάγκη για συγχορήγηση βαρφαρίνης αυξάνει ακόμα περισσότερο τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Λόγω αυτών των δυσκολιών, ήταν αναμενόμενη η εμφάνιση νέων από του στόματος αντιπηκτικών (NOAC), τα οποία μέχρι τώρα έχουν αξιολογηθεί σε μεγάλης κλίμακας τυχαιοποιημένες μελέτες, συνολικού αριθμού συμμετεχόντων >50.000. Παρόλο που η πλειοψηφία των μελετών αυτών έδειξαν ότι τα NOAC είναι μη κατώτερα ή/και ανώτερα της βαρφαρίνης στην μείωση των ΑΕΕ, ο κίνδυνος αι-

μορραγικών επιπλοκών παραμένει υψηλός. Οι δύο άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Χα (rivaroxaban, apixaban) και ο άμεσος αναστολέας του παράγοντα IIa, dabigatran, παρόλο που μείωσαν σημαντικά τον κίνδυνο αιμορραγικών ΑΕΕ, δεν είχαν ανάλογο αποτέλεσμα στην μείωση των μειζόνων αιμορραγιών, οι οποίες παρουσίαζαν ετήσια επίπτωση 2-3%, ενώ η αντίστοιχη επίπτωση των μικρών αιμορραγιών ξεπερνούσε το 10%. Επιπλέον, τα νεότερα αντιπηκτικά δεν διαθέτουν προς το παρόν ανταγωνιστές, γεγονός που δημιουργεί σημαντικά προβλήματα στην περίπτωση εμφάνισης σοβαρής αιμορραγίας ή επί ανάγκης άμεσης διακοπής τους στα πλαίσια επείγουσας χειρουργικής επέμβασης. Το πλεονέκτημα των NOAC είναι ότι δεν απαιτούν τακτική παρακολούθηση, γεγονός που τα καθιστά περισσότερο ανεκτά συγκριτικά με την βαρφαρίνη, αν και δυσχεραίνει την εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος από τους γιατρούς.

Προς το παρόν δεν υπάρχουν διαθέσιμες άμεσες συγκρίσεις μεταξύ των NOAC. Ωστόσο, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση τεσσάρων μελετών σύγκρισης του apixaban, dabigatran και rivaroxaban με την βαρφαρίνη σε σύνολο 44.733 ασθενών, έδειξε ότι το dabigatran μείωσε το σύνθετο των συστηματικών εμβολών ή ΑΕΕ έναντι του rivaroxaban, ενώ το apixaban συγκριτικά με το rivaroxaban και dabigatran μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο γαστρεντερικών αιμορραγιών.

Πέραν των φαρμακευτικών παρεμβάσεων στην πρόληψη των συστηματικών εμβολών στα πλαίσια της κολπικής μαρμαρυγής, εξελίξεις καταγράφονται τελευταία και στις επεμβατικές στρατηγικές με κύριο εκπρόσωπο την απολίνωση και σύγκλιση

**"'Ασκέειν,  
περι τὰ νοσήματα,  
δύο,  
ώφελέειν,  
ἢ μὴ βλάπτειν"**

Ιπποκράτης ο Κώος  
(460 π.Χ. - 377 π.Χ)

του αριστερού κολπικού ωτίου, είτε διεγχειρητικά είτε διαδερμικά. Αν και φαίνεται μια ελκυστική προσέγγιση, ιδιαίτερα στους ασθενείς που αδυνατούν να λάβουν από του στόματος αντιπηκτικά, η κλινική εφαρμογή της έχει αποδειχθεί αρκετά δύσκολη, κυρίως λόγω της επεμβατικής της φύσης και της δυσκολίας διενέργειας μεγάλης κλίμακας τυχαιοποιημένων μελετών. Στο εμπόριο κυκλοφορούν τουλάχιστον τέσσερις συσκευές διαδερμικής σύγκλεισης του ωτίου: α) η συσκευή PLAATO (Percutaneous LAATranscatheter occlusion), β) η συσκευή Watchman, γ) η συσκευή Amplatzer cardiac plug και δ) η συσκευή Lariat. Δεδομένου ότι η συσκευή PLAATO αποσύρθηκε από την κυκλοφορία λόγω αυξημένης συχνότητας ΑΕΕ και περικαρδιακών συλλογών, η συσκευή Watchman παραμένει η μοναδική προς το παρόν συσκευή, η οποία έχει δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα στην μοναδική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη αυτής της κατηγορίας, την PROTECTAF. Στη μελέτη αυτή τυχαιοποιήθηκαν 700 ασθενείς με μη βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή και CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score >1, σε τοποθέτηση Watchman ή χορήγηση βαρφαρίνης. Η συσκευή αυτή απεδείχθη μη κατώτερη της βαρφαρίνης όσον αφορά το σύνθετο καταληκτικό αποτελεσματικότητας (ΑΕΕ, συστηματική εμβολή, καρδιαγγειακή θνητότητα), αν και το καταληκτικό ασφάλειας (σύνθετο μείζονος αιμορραγίας, περικαρδιακής συλλογής, εμβολής της συσκευής και περιεπεμβατικών ΑΕΕ) ήταν εις βάρος της συσκευής. Το 2011 ανακοινώθηκαν μακροπρόθεσμα συνδυαστικά δεδομένα της μελέτης PROTECT-AF και την παράλληλης καταγραφής CAP (Continued Access Protocol), σε σύνολο 1000 ασθενών. Οι ερευνητές παρατήρησαν σημαντική μείωση των συμβαμάτων ασφαλείας που σχετίζονται με την επέμβαση. Το ποσοστό των σοβαρών περικαρδιακών συλλογών και των περιεπεμβατικών ΑΕΕ από την κύρια μελέτη μειώθηκε σημαντικά στην καταγραφή CAP από 5% στο 2,2% και από 0,9% στο 0%, αντίστοιχα. Σε αποτελέσματα που φθάνουν σε βάθος χρόνου άνω των 2 ετών, η συσκευή Watchman παρέμενε μη κατώτερη της βαρφαρίνης με ποσοστό συμβαμάτων 3% ανά 100 ανθρωπο-έτη έναντι 4,3% στην ομάδα της βαρφαρίνης. Η περιεπεμβατική ασφάλεια αν και βελτιώθηκε παρέμεινε υψηλότερη στην ομάδα της συσκευής (5,5% ετησίως έναντι 3,6% ετησίως). Επιπλέον, η τοποθέτηση της συσκευής συνοδεύτηκε με σημαντική βελτίωση των παραμέτρων της ποιότητας ζωής στους 12 μήνες, συγκριτικά με την βαρφαρίνη.

Επίσης, η συσκευή Amplatzer σύγκλεισης μεσοκολπικής επικοινωνίας έχει χρησιμοποιηθεί, σε περιορισμένο μέχρι τώρα, αριθμό ασθενών και για την

σύγκλειση του ωτίου του αριστερού κόλπου και έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα ασφαλής. Αυτή η συσκευή είναι μικρότερη της Watchman και μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική σε περιπτώσεις δαιδαλώδους μορφολογίας του ωτίου του αριστερού κόλπου. Τοποθέτηση της συσκευής σε πειραματόζωα έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια στην τοποθέτηση αυτής της συσκευής.

Τα τελευταία χρόνια η κολπική μαρμαρυγή έτυχε ιδιαίτερης ερευνητικής προσοχής. Το μέλλον των παραπάνω φαρμακευτικών και επεμβατικών θεραπευτικών προσεγγίσεων σίγουρα θα είναι συναρπαστικό. Σε κάθε περίπτωση, η ύπαρξη πολλαπλών αξιόπιστων θεραπευτικών επιλογών είναι σίγουρο ότι θα είναι προς όφελος των ασθενών μας.

## Βιβλιογραφία

1. Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)/European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery. *Eur Heart J* 2010;31:2369–429.
2. Garcia-Fernandez MA, Perez-David E, Quiles J, et al. Role of left atrial appendage obliteration in stroke reduction in patients with mitral valve prosthesis: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1253–8. *Seminars in Cardiovascular Medicine*, 2013; 19:60–71 e-ISSN 1822-7767
3. MEMBERS WC, Bonow RO, Carabello BA, et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008;118:e523–661.
4. Munkholm-Larsen S, Cao C, Yan TD, et al. Percutaneous atrial appendage occlusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Heart* 2012;98:900–7.
5. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-year follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation* 2013;127:720–9.
6. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation* 2011;123:417–24.
7. Viles-Gonzalez JF, Kar S, Douglas P, et al. 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;59:923–9.