

## Ενδιαφέρουσα Περίπτωση

## Σύγκλειση Ωτίου Αριστερού Κόλπου σε Ασθενή με Χρόνια Κολπική Μαρμαρυγή και Αντένδειξη στη Λήψη Αντιπηκτικών

ΧΡΗΣΤΟΣ ΠΑΝΤΣΙΟΣ, ΣΑΒΒΑΣ ΤΟΥΜΑΝΙΔΗΣ, ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ ΣΙΔΕΡΗΣ, ΣΤΥΛΙΑΝΟΣ ΡΟΚΑΣ, ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΜΟΥΛΟΠΟΥΛΟΣ

Θεραπευτική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα»

Λέξεις ευρετηρίου:

**Κολπική  
μαρμαρυγή,  
σύγκλειση,  
διαδεσμική.**

Παρουσιάζονται δύο περιπτώσεις ασθενών με κολπική μαρμαρυγή οι οποίοι λόγω αιμορραγίας είχαν αντένδειξη στη λήψη αντιπηκτικής αγωγής. Στην πρώτη περίπτωση πραγματοποιήθηκε επιτυχώς μη χειρουργική σύγκλειση του ωτίου του αριστερού κόλπου με συσκευή που φέρει εμβάλωμα (Transcatheter Patch). Στη δεύτερη περίπτωση δεν επιχειρήθηκε σύγκλειση λόγω ύπαρξης θρόμβου στο στόμιο του ωτίου. Η μη χειρουργική σύγκλειση του ωτίου του αριστερού κόλπου με εμβάλωμα προσφέρεται για την αντιμετώπιση ασθενών με κολπική μαρμαρυγή οι οποίοι έχουν αντένδειξη στη λήψη αντιπηκτικών.

Ημερ. παραλαβής  
εργασίας:

4 Νοεμβρίου 2011

Ημερ. αποδοχής:

2 Απριλίου 2012

Διεύθυνση

Επικοινωνίας:

Χρήστος Πάντσιος

Ηρώων Πολυτεχνείου 18

Κάτω Χαλάνδρι

e-mail: [chrpantios@](mailto:chrpantios@hotmail.com)

[hotmail.com](mailto:chrpantios@hotmail.com)

**Α**κρογωνιαίο λίθο στη θεραπευτική αντιμετώπιση της κολπικής μαρμαρυγής (ΚΜ) για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) αποτελεί η χορήγηση κουμαρινικών αντιπηκτικών. Η λήψη ουαρφαρίνης στην ΚΜ μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ κατά 64% και τη θνητότητα κατά 26%.<sup>1</sup> Ωστόσο, η χορήγησή της περιορίζεται σημαντικά από παράγοντες όπως οι αιμορραγικές επιπλοκές, το στενό θεραπευτικό εύρος και η διακύμανση των χρόνων πήξης.<sup>2,3</sup> Αυτό συνεπάγεται η λήψη των κουμαρινικών αντιπηκτικών να περιορίζεται σε ποσοστό μικρότερο του 50% των ασθενών με ΚΜ.<sup>4</sup> Επιπλέον, μεγάλες μελέτες σύγκρισης των νεότερων αντιπηκτικών με την ουαρφαρίνη έχουν δείξει ότι ο θεραπευτικός στόχος του INR=2-3, επιτυγχάνεται μόνο στο 60% του χρονικού διαστήματος θεραπείας.<sup>5-7</sup> Με βάση τα παραπάνω καταδεικνύεται η ανάγκη ανεύρεσης μεθόδων προστασίας από τα εμβολικά επεισόδια ανεξάρτητων από τη λήψη αντιπηκτικής αγωγής.

Η μη χειρουργική σύγκλειση του ωτί-

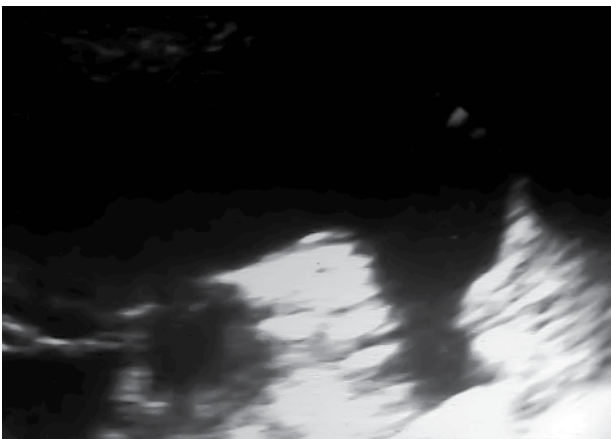
ου του αριστερού κόλπου αποτελεί ελκυστική και υποσχόμενη μέθοδο μείωσης του κινδύνου εμβολικού επεισοδίου. Το θεωρητικό υπόβαθρο εφαρμογής της μεθόδου εδράζεται στην παρατήρηση ότι το 90% των θρόμβων που σχετίζονται με ΑΕΕ στην ΚΜ σχηματίζονται στο ωτίο του αριστερού κόλπου.<sup>8</sup> Εξ αιτίας της απουσίας μεγάλων, τυχαιοποιημένων μελετών δεν έχει ακόμη αποσαφηνισθεί η θέση της μεθόδου στην αντιμετώπιση της ΚΜ. Στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας η εφαρμογή της μεθόδου αναφέρεται ως πιθανή εναλλακτική λύση σε ασθενείς με αντένδειξη λήψης αντιπηκτικής αγωγής, όπως στις δύο περιπτώσεις που περιγράφονται παρακάτω.<sup>9</sup>

### Παρουσίαση 1ου περιστατικού

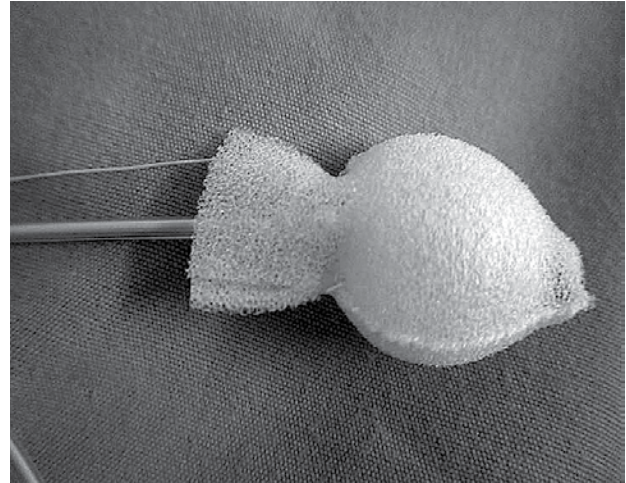
Ασθενής ηλικίας 75 ετών προσέρχεται αναφέροντας 2 επεισόδια μελαίνων κενώσεων και εμέτων γαστροπληγικού περιεχομένου. Στο ατομικό αναμνηστικό αναφέρονται παροξυσμική κολπική μαρμα-

ρυγή, αρτηριακή υπέρταση και στεφανιαία νόσος ενός αγγείου, αντιμετωπισθείσα με αγγειοπλαστική και τοποθέτηση ενδοπρόθεσης προ 5ετίας. Επιπλέον, αναφέρεται υπερτροφία προστάτη και καταθλιπτική συνδρομή. Λαμβάνει αγωγή με ουαφαρίνη, ασπιρίνη, σοταλόλη, σιμβαστατίνη, φιναστερίδη, ταμοσθλοσίνη και σιταλοπράμη. Ο εργαστηριακός έλεγχος κατά την εισαγωγή του αναδεικνύει ορθόχρωμη, ορθοκυτταρική αναιμία με Hb: 9,1 mg/dl, Ht: 27,6% και INR: 4. Διενεργήθηκε γαστροσκόπηση η οποία ανέδειξε αιμορραγούν μόρφωμα στομάχου με κεντρική εξέλκωση η οποία αντιμετωπίστηκε με ενδοσκοπική αιμόσταση. Η ενδοσκοπική εικόνα είναι συμβατή με στρωματικό όγκο του γαστρεντερικού (GIST), οπότε συστάθηκε χειρουργική εξαίρεση. Ο ασθενής έλαβε συνολικά 2 μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών και 2 ασκούς φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος. Με βάση το διεθνές σύστημα βαθμονόμησης του κινδύνου για AEE (CHADS2 VASc) ο ασθενής συγκεντρώνει 4 βαθμούς (ηλικία, αρτηριακή υπέρταση, στεφανιαία νόσος) και κίνδυνο για αιμορραγία (HAS-BLED) 4 βαθμούς (ηλικία, αρτηριακή υπέρταση, αιμορραγία, παρατεταμένο INR). Πρόκειται δηλαδή για ασθενή υψηλού κινδύνου, τόσο για εμβολικό AEE όσο και για αιμορραγία. Με βάση τα δεδομένα αυτά αποφασίστηκε η σύγκλιση του ωτίου με εμβάλωμα.

Προηγήθηκε διοισοφάγεια υπερηχογραφική μελέτη για τον έλεγχο της μορφολογίας και του μεγέθους του ωτίου του αριστερού κόλπου, το στόμιο του οποίου υπολογίστηκε στα 18 mm (Εικόνα 1). Ακολούθησε η σύγκλιση με τη συσκευή Transcatheter Patch (Custom Medical Devices, Αθήνα, Ελλάδα), (Εικόνα 2). Η συσκευή και η τεχνική εφαρμογής της έχουν περιγραφεί αναλυτικά σε περιπτώσεις σύ-



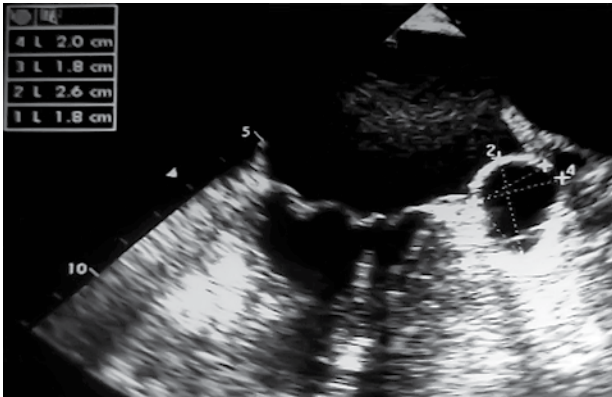
**Εικόνα 1.** Διοισοφάγιο υπερηχοκαρδιογράφημα: Ωτίο αριστερού κόλπου με μέγεθος στομίου 18 mm.



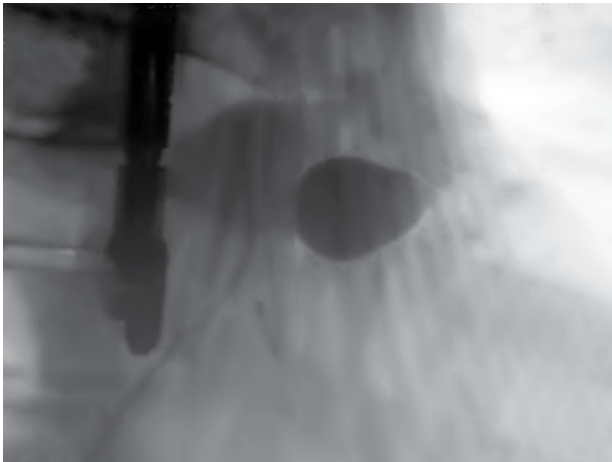
**Εικόνα 2.** Συσκευή Transcatheter Patch.

γκλεισης μεσοκολπικής και μεσοκοιλιακής επικοινωνίας καθώς και ανοικτού ωοειδούς τρήματος.<sup>10,11</sup> Εν συντομία, από τη μηριαία φλέβα προωθείται σύρμα που δια μέσου του μεσοκολπικού διαφράγματος (transeptal technique) προωθείται στο ωτίο του αριστερού κόλπου. Τοποθετείται μακρής καθετήρας (13F long Mullins sheath) και οδηγό σύρμα, μέσω του οποίου προωθείται η συσκευή transcatheter patch (TP). Αυτή αποτελείται από ένα εμβάλωμα πολυουρεθάνης που συμπεριλαμβάνει υποστηρικτικό αεροθάλαμο από latex. Η συσκευή εκπύσσεται μέσα στο ωτίο και προσαρμόζεται στο στόμιό του αποκλείοντας το από τον κόλπο και την κυκλοφορία, υπό την καθοδήγηση ακτινοσκόπησης και διοισοφάγειας υπερηχοκαρδιογραφίας. Ράμμα ασφαλείας συνδέεται με τη συσκευή για τροποποίηση της θέσης της, εφόσον χρειασθεί, ή απόσυρσής της σε περίπτωση μετακίνησης της και εμβολής. Η κολπική πλευρά της συσκευής επιθηλιοποιείται σύντομα (περίπου 10 ημέρες) και σταδιακά η συσκευή αποσυντίθεται και αντικαθίσταται από ουλώδη ιστό λόγω υδρόλυσης και αντίδρασης «ξένου σώματος». Έτσι δεν απαιτείται η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής, παρά μόνο ασπιρίνης 100 mg για 6 μήνες.

Η σύγκλιση ελέγχθηκε σταθερή στη θέση της, ενώ δεν διαπιστώθηκε ροή στο ωτίο του αριστερού κόλπου (Εικόνες 3, 4) τόσο μετά την παρέμβαση όσο και κατά τον επανέλεγχο μετά 1 μήνα. Μετά την παρέλευση διμήνου ο ασθενής δύναται να διακόψει με ασφάλεια την ασπιρίνη για τη διενέργεια της χειρουργικής επέμβασης, αφού η συσκευή απορροφάται σε αυτό το χρονικό διάστημα και αντικαθίσταται από ουλώδη ιστό.<sup>11</sup>



**Εικόνα 3.** Διοισοφάγεια μελέτη: έκπτυξη συσκευής στο ωτίο του αριστερού κόλπου διαστάσεων 26×20 mm.



**Εικόνα 4.** Ακτινοσκοπική εικόνα: Έκπτυξη συσκευής.

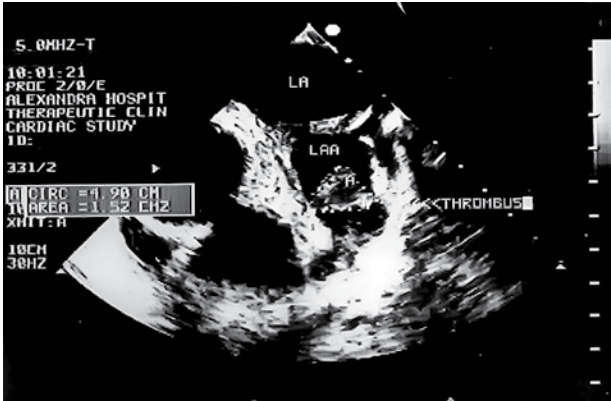
### Παρουσίαση 2ου περιστατικού

Ασθενής ηλικίας 76 ετών προσέρχεται αναφέροντας μέλαινες κενώσεις από διημέρου. Αναφέρει 2 παρόμοια επεισόδια προ μηνός. Στο ατομικό αναμνηστικό αναφέρεται χρόνια κολπική μαρμαρυγή και B-nop Hodgkin λέμφωμα οριακής ζώνης. Κατά το προηγούμενο επεισόδιο, ο ασθενής υποβλήθηκε σε γαστροσκοπικό έλεγχο με λήψη βιοψίας που ανέδειξε διήθηση του δωδεκαδακτύλου από τη Β σειρά, οπότε συστήθηκε διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής και έναρξη κλοπιδογρέλης. Διενεργήθηκε νέα γαστροσκόπηση που επικύρωσε τα ευρήματα της προηγούμενης, ενώ συνολικά χορηγήθηκαν 2 μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών. Ο ασθενής έχει CHADS2VASC βαθμό=2 (ηλικία) και HAS-BLED βαθμό=2 (ηλικία, αιμορραγία). Αποφασίστηκε η μη χειρουργική σύγκλιση του ωτίου του αριστερού κόλπου με εμ-

βάλωμα. Ωστόσο, κατά τη διοισοφάγεια υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη, αποκαλύφθηκε ευμεγέθης θρόμβος στο ωτίο (Εικόνα 5), η παρουσία του οποίου αποτέλεσε αντένδειξη για τη διενέργεια της παρέμβασης.

### Συζήτηση

Η σύγκλιση του ωτίου του αριστερού κόλπου αποτελεί εναλλακτική μέθοδο αντιμετώπισης των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή και αυξημένο κίνδυνο εμβολικού ΑΕΕ, οι οποίοι έχουν αντένδειξη στη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής. Αρχικά χρησιμοποιήθηκε η συσκευή PLAATO, που τοποθετήθηκε σε 111 ασθενείς με ΚΜ, 1 παράγοντα κινδύνου για ΑΕΕ και αντένδειξη στη λήψη κουμαρινικών.<sup>12</sup> Μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα εμφανίστηκαν στο 5,5% της ομάδας, ποσοστό παρόμοιο με τα συμβάματα που εμφανίζονται στους ασθενείς παρόμοιοι κινδύνου που λαμβάνουν μόνο ασπιρίνη (4,4%). Δεδομένα που προκύπτουν από διοισοφάγειες υπερηχογραφικές μελέτες αναφέρουν ότι το 90% των θρόμβων που σχετίζονται με κολπική μαρμαρυγή και ΑΕΕ εντοπίζονται στο ωτίο του αριστερού κόλπου. Ωστόσο, άλλες μελέτες επισημαίνουν την παρουσία εκσεσημασμένης αθηρωμάτωσης<sup>13</sup> και διαταραχών πηκτικότητας<sup>14</sup> στους ασθενείς με ΚΜ, που δικαιολογούν τη θρόμβωση και εμβολή και από άλλες εστίες όπως η αορτή, οι καρωτίδες και η αριστερή κοιλία, γεγονός που οδηγεί στην υπόθεση ότι το ωτίο του αριστερού κόλπου σχετίζεται με λίγο μικρότερα ποσοστά εμβολικών επεισοδίων στην ΚΜ. Η μόνη τυχαίοποιημένη, προοπτική μελέτη με εφαρμογή συσκευής σύγκλισης του ωτίου (συσκευή Watchman), PROTECT AF<sup>15</sup>, παρά τις όποιες κριτικές για μεθοδολογικές παραλήψεις, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι σε ασθενείς με ΚΜ που δύνανται να λάβουν αντιπηκτική αγωγή, η σύγκλιση του ωτίου δεν είναι κατώτερη από τα κουμαρινικά στην πρόληψη του ΑΕΕ και μείωσης της καρδιαγγειακής θνητότητας. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της συσκευής Transcatheter Patch έχει αναδειχθεί σε προηγούμενες μελέτες.<sup>10,16,17</sup> Πιθανές επιπλοκές αποτελούν η εμβολή της συσκευής και η δημιουργία θρόμβου. Η χρήση της σε ασθενείς που επιβάλλεται η διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε σύντομο χρονικό διάστημα, όπως ο ασθενής που περιγράψαμε, προσφέρει συγκριτικό πλεονέκτημα έναντι της συσκευής Watchman, καθώς η τελευταία απαιτεί χορήγηση κουμαρινικών για 45 ημέρες και διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στη συνέχεια. Αντίθετα, η ταχεία εν-



**Εικόνα 5.** Διοισοφάγιο υπερηχοκαρδιογράφημα όπου παρουσιάζεται η ύπαρξη ευμεγέθους θρόμβου στο ωτίο του αριστερού κόλπου. LA: αριστερός κόλπος; LAA: ωτίο αριστερού κόλπου; THROMBUS: θρόμβος μεγέθους 1.52 cm<sup>2</sup>.

δοθλιοποίηση σε λιγότερο από 1 μήνα της συσκευής TP και η τελική βιοαπορρόφησή της μετά από 2 μήνες περίπου, επιτρέπουν τη σύντομη διακοπή των αντισταθμιστικών σε ασθενείς υψηλού και άμεσου κινδύνου αιμορραγίας. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μεθόδου θα πρέπει να εκτιμηθεί σε μεγάλη, τυχαίοποιημένη μελέτη προκειμένου να λάβει τη θέση της στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με κοιλιακή μαρμαρυγή οι οποίοι έχουν αντένδειξη στη λήψη αντιπηκτικών λόγω υψηλού κινδύνου αιμορραγίας.

## Βιβλιογραφία

- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 857-867.
- Srivastava A, Hudson M, Hamoud I, et al. Examining warfarin underutilization rates in patients with atrial fibrillation: detailed chart review essential to capture contraindications to warfarin therapy. *Thromb J.* 2008; 6: 6.
- Gottlieb LK, Salem-Schatz S. Anticoagulation in atrial fibrillation. Does efficacy in clinical trials translate into effectiveness in practice? *Arch Intern Med.* 1994; 154: 1945.
- Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, et al. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med.* 2000; 160: 41-46.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. RE-LY Steering Committee and Investigators. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1139-1151.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. ROCKET AF Investigators. *N Engl J Med.* 2011; 365: 883-891.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. ARISTOTLE Committees and Investigators. *N Engl J Med.* 2011; 365: 981-992.
- Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 1996; 61: 755-759.
- Guidelines for the management of atrial fibrillation. The task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010; 31: 2369-2429.
- Sideris EB, Macuil B, Varvarenko V, Toumanides S. Transcatheter patch occlusion of perimembranous ventricular septal defects. *Am J Cardiol.* 2005; 95: 1518-1521.
- Sideris B, Sideris E, Calachanis M, Papantoniou V, Mouloupoulos S. The immediate release patch in the correction of experimental atrial septal defects. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010; 76: 572-577.
- Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multicenter feasibility trials. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 9-14.
- Blackshear JL, Pearce LA, Hart RG, et al. Aortic plaque in atrial fibrillation: prevalence, predictors, and thromboembolic implications. *Stroke.* 1999; 30: 834-840.
- Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet.* 2009; 373: 155-166.
- Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. PROTECT AF Investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2009; 374: 534-542.
- Sideris EB, Sideris CE, Toumanides S, Mouloupoulos SD. From disk devices to transcatheter patches: the evolution of wireless heart defect occlusion. *J Interv Cardiol.* 2001; 14: 211-214.
- Toumanides S, Sideris EB, Agricola T, Carpenko Y, Mouloupoulos SD. Transcatheter patch occlusion of the left atrial appendage using surgical adhesives in high risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58: 2236-2240.