



Přehledový článek | Review article

Perkutánní uzávěr ouška levé síně v prevenci cévních mozkových příhod

(Percutaneous closure of left atrial appendage for stroke prevention)

**Petr Neužil^{a,b}, Tomáš Mráz^{a,b}, Jan Petrů^{a,b}, Pavel Hála^{a,b}, Martin Mates^{a,b},
Petr Kmoníček^{a,b}, Milena Prokopová^{a,b}, Vivek Y. Reddy^{a,b}**

^a Kardiologické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha, Česká republika^b Mount Sinai Medical Center, New York, NY, USA

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 5. 12. 2015

Přepřacován: 17. 2. 2016

Přijat: 18. 2. 2016

Dostupný online: 17. 3. 2016

Klíčová slova:

Cévní mozková příhoda

Fibrilace síní

Tromboembolie

Uzavření ouška levé síně

Keywords:

Atrial fibrillation

Left atrial appendage occlusion

Stroke

Thromboembolism

SOUHRN

Katetrizační uzávěr ouška levé síně (left atrial appendage closure, LAAC) představuje alternativní přístup v prevenci cévních mozkových příhod (CMP) u pacientů s fibrilací síní (FS). Údajů ve prospěch této formy „lokální“ prevence tromboembolie u pacientů s vysoce rizikovým skóre CHA₂DS₂-VASc stále přibývá. Uzavření ouška levé síně by se mohl stát významnou alternativou u pacientů s limitacemi/kontraindikací k antikoagulační léčbě. Údaje ze dvou hlavních randomizovaných klinických studií prokázaly užitečnost a bezpečnost zařízení WATCHMAN LAAC v prevenci CMP u pacientů s FS jako plnohodnotné léčebné strategie. Přes celkovou účinnost všech dnes používaných mechanických okluderů (dokumentovanou prospektivními multicentrickými studiemi) může jednoznačný přínos jejich použití omezovat: (a) 1–3% incidence reziduální tamponády; (b) nedosažení úplného, tedy 100% uzavření u třetiny pacientů; (c) embolizační komplikace včetně embolizace okluderu. Pro zlepšení výsledků byly zkonstruovány nové generace těchto zařízení s cílem dosáhnout: (i) méně traumatického implantačního výkonu; (ii) přesnějšího umístění a zakrytí ústí ouška levé síně (left atrial appendage, LAA). Tento článek shrnuje opodstatnění výkonu, klinické údaje, zařízení, techniky implantace i léčebné režimy v dalším sledování pacientů.

Závěrem je třeba konstatovat, že potřebujeme další údaje a studie k prokázání principu LAAC, zvláště v nové éře léčby přímými perorálními antikoagulancii.

© 2016, ČKS. Published by Elsevier sp. z o.o. All rights reserved.

ABSTRACT

Transcatheter left atrial appendage closure (LAAC) is an alternative therapy for stroke prevention in atrial fibrillation (AF) patients. There are increasing data supporting this “local” prevention of thromboembolism in the patients with high-risk CHA₂DS₂-VASc score. LAAC might be a very important alternative in patients with limitations/contraindication to the anticoagulation therapy. Two main randomized clinical trials data indicated the utility and safety of WATCHMAN LAAC device for stroke prevention in patients with AF as a non-inferior treatment strategy. Despite overall effectiveness showed for all currently used mechanical occluders (prospective, multicentric studies), clear profit of these devices could be limited by: (a) residual tamponade rate of 1–3%; (b) lack of complete 100% closure in one third of patients. To improve the outcome, the new generations of these devices are designed to present: (i) a less traumatic implanting procedure; (ii) better placement and coverage of the LAA orifice. The present article summarizes the rationale, clinical data, devices, implantation techniques and follow-up drug regimens.

In conclusion, we need more data and more studies to prove the LAAC principle specifically in the new era of direct oral anticoagulation therapy.

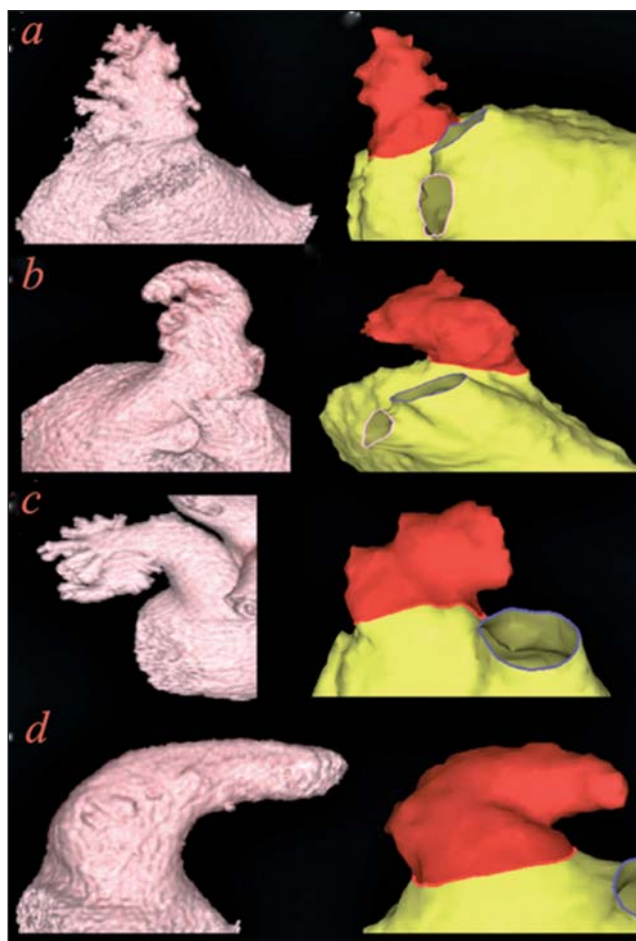
Adresa: Prof. MUDr. Petr Neužil, CSc., FESC, Kardiologické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Roentgenova 2, 150 30 Praha 5, e-mail: petr.neuzil@gmail.com

DOI: 10.1016/j.crvasa.2016.02.007

Úvod

Fibrilace síní (FS) je nejčastější arytmií u starší populace. Prevalence FS v celkové populaci je přibližně 0,9 %, avšak ve věku 65 let dosahuje hodnoty 5,9 %. Průměrný věk pacientů s prokázanou FS je 75 let. Například v USA se podle statistických projekcí předpokládá, že počet osob s FS se zvýší z 2,7–6,1 milionů v roce 2010 do roku 2050 na 5,6–12 milionů [1,2]. Framinghamská studie prokázala, že FS je spojena se čtyř- až pětinasobně vyšším rizikem tromboembolických příhod a že se incidence cévních mozkových příhod (CMP) na podkladě FS dramaticky zvyšuje, ze 1,5 % ve věku 50 let na 23,5 % ve věku 80 let [3]. Dále se adjustovaná incidence CMP vypočítaná na základě skóre indexu CHADS₂ pohybuje mezi 1,9 % a 18,2 %. Podle nedávno publikovaných doporučených postupů European Heart Rhythm Association (EHRA) je při stanovování rizika CMP u pacientů s FS vhodnější používat skórovací systém CHA₂DS₂-VASc než původní skórovací systém CHADS₂. U pacientů s nevalvulární FS ve věku 65–95 let bude při použití skórovacího systému CHA₂DS₂-VASc jejich riziko hodnoceno jako nízké ve velmi malém počtu případů (7 %). Ouško levé síně (left atrial appendage, LAA) bylo původně považováno za neškodnou a nefunkční anatomickou srdeční strukturu, a teprve před dvěma desetiletími se zjistilo, že v něm dochází k tvorbě trombů [4]. Několik studií navíc prokázalo, že přibližně 92 % trombů při nevalvulární FS sídlí v LAA; ve čtyřech významných studiích s použitím transezofageální echokardiografie (TEE) byla přítomnost trombů v LAA dokonce ještě častější – v 98 % případů [5]. V posledních 15 letech se LAA stalo předmětem zájmu mnoha odborníků zkoumajících tuto strukturu z různých pohledů. Musíme lépe poznat její anatomii i fyziologii i doporučit různé zobrazovací metody a možnosti hodnocení jeho tvaru, velikosti, charakteristik průtoku krve (měření rychlosti pomocí dopplerovského signálu) a zjistit vznik echokontastu nebo vyloučit přítomnost trombu. K vyloučení rizika devastující tromboembolické příhody (CMP/transitorní ischemické ataky [TIA]) byla vyvinuta různá zařízení a postupy pro vyřazení LAA, aby se zabránilo vtékání krve, zachovaly trvalý uzávěr a co více, dosáhlo elektrické izolace. Ouško levé síně je vysoce složitá a dynamická struktura s vysoce účinným cyklem kontrakcí a relaxace, zvláště při sinusovém rytmu. Tato schopnost stahů se během FS snižuje [6]. Hlavní výhodou pokroku v oblasti zobrazovacích metod – včetně TEE, výpočetní tomografie (computed tomography, CT) a magnetické rezonance (MR) – je podrobné zobrazení struktury LAA, které se výrazně liší ve tvaru i velikosti (objemu, délka, šířka a velikosti ústí) [7]. Větší část morfologie LAA tvoří dva, někdy až tři laloky [8].

Bylo popsáno několik morfologií LAA, avšak čtyři nejčastější jsou spojeny s významně různými klinickými výsledky, jak nedávno konstatovali Di Biase a spol. [9]. Označili morfologii LAA jako nezávislý rizikový faktor CMP/TIA u pacientů s FS. V této úplně první studii existovala u pacientů s morfologií kuřecího křídla („chicken wing“) menší pravděpodobnost vzniku tromboembolické příhody než u ostatních tří morfologií. Výskyt morfologií je následující: kuřecího křídla (48 %), kaktusu (30 %), větrného rukávu (19 %) a kvěťáku (3 %) (obr. 1). Je prokázáno, že neurohormonální aktivita LAA představuje významný pa-

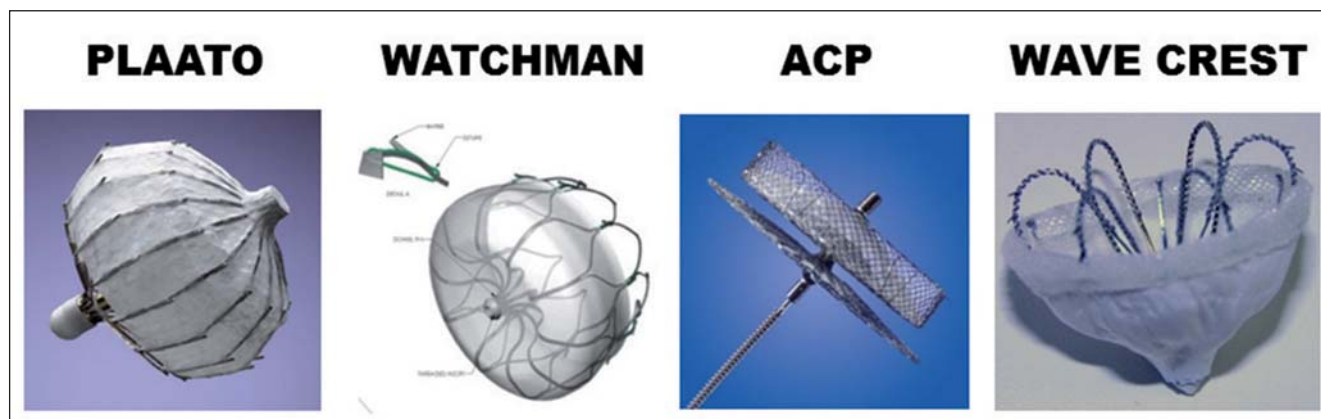


Obr. 1 – Čtyři hlavní morfologie LAA, které by mohly souviset s různou mírou rizika CMP u pacientů s fibrilací síní.

rametr objemové homeostázy; síňový natriuretický faktor včetně natriuretického peptidu typu B jsou produkovány a secernovány ve významném množství. To by mohlo mít klinické důsledky, pokud by bylo vyřazení LAA indikováno u pacientů s dilatační kardiomyopatií [10].

Vyřazení levého ouška

Používala se převážně perorální antikoagulace warfari- nem (Coumadin); výkon významně snížil incidenci tromboembolických příhod a tento účinek byl popsán v několika studiích [11,12]. Prevence kardioembolických CMP u pacientů s FS je trvalá a výrazná po dobu několika let. Současně se však v poměrně velkém počtu publikací objevily zprávy o nedostatečném používání perorální antikoagulace warfarinem. Riziko krvácení (např. nitrolebečního krvácení a krvácení do gastrointestinálního traktu), problémy s dosažením stabilních hodnot INR, non-compliance, interakce léků a potravy a pokročilý věk způsobily, že pouze 50–60 % pacientů s indikací k dlouhodobé antikoagulaci na základě skóre CHADS₂ nebo CHA₂DS₂-VASc uvádělo účinnou medikaci [13]. Dnes jsou sice již k dostání nová (tedy přímá) perorální antikoagulantia jako přímé inhibitory trombinu (tzn. dabigatran) a inhibitory faktoru Xa (např. rivaroxaban, apixaban a edoxaban) s velmi se-



Obr. 2 – Implantabilní okludery: systém PLAATO byl poprvé implantován člověku v roce 2002, ale z finančních důvodů byla jeho výroba ukončena v roce 2005. Značka CE byla přidělena zařízením WATCHMAN, ACP a WaveCrest, a zařízení WATCHMAN bylo jako jediné schváleno americkým FDA v roce 2015.

lektivním účinkem na koagulační kaskádu, nicméně stále ještě přetrvává značné množství kontraindikací k dlouhodobé antikoagulační léčbě.

V roce 1949 provedl Madden první excizi LAA u dvou pacientů s FS a revmatickou vadou mitrální chlopně. Studie LAAOS (LAA Occlusion Study), jejíž výsledky byly publikovány v roce 2005, byla první randomizovanou studií hodnotící bezpečnost a účinnost vyřazení LAA během plánovaného bypassu. Do studie LAAOS bylo zařazeno 77 pacientů s vysokým rizikem CMP, u nichž bylo LAA vyřazeno suturami a sponami. Vyřazení LAA bylo dosaženo pouze u 66 % pacientů a nejvyšší účinnost byla zaznamenána při použití spon. Účinnost se hodnotila pomocí TEE v odstupu osmi týdnů po výkonu; účinnost při použití spon činila 72 % a u sutury pouhých 45 % [14].

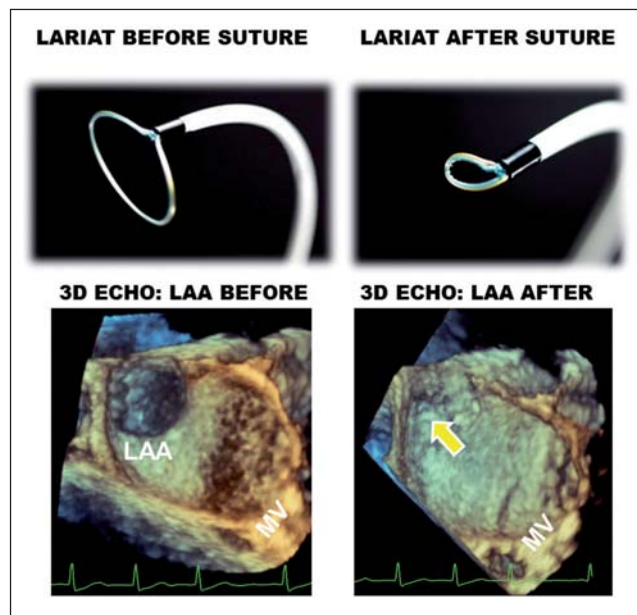
V roce 2000 publikovali Katz a spol. výsledky monocentrické studie s 50 pacienty, v níž TEE odhalila neúplný uzávěr LAA po chirurgické sutuře u 18 pacientů (tedy u 36 % všech účastníků studie). Neúplný uzávěr s reziduální komunikací LA-LAA zvýšil riziko tromboembolie [15]. V nedávné době potvrdila další prospektivní studie s TEE neúplné vyřazení jako hlavní omezení chirurgického řešení ve 40 % případů (uzávěr LAA byl úspěšnější ve více případech při excizi [73 %] než při vyřazení suturou [23 %] i sponou [0 %]) [16]. Metaanalýza klinických studií prokázala limitace chirurgického přístupu, protože většina studií uvedla pouze 55–66% úspěšnost uzávěru. Technika uzávěru je velmi důležitá s řadou možností včetně použití spon, ligace a amputace [17]. Před 15 lety byla publikována studie o prvním člověku s totálně perkutánní implantací zařízení, kdy byl transseptální punkcí do LAA implantován kovový košíček s cílem dosáhnout úplného uzavření dutiny LAA [18]. Jednalo se okluder PLAATO (ev3 Endovascular, Plymouth, MN, USA) jako první takový systém. Později se na scéně objevily další zařízení nebo postupy pro perkutánní uzávěr LAA jako WATCHMAN (Boston Scientific, Plymouth, MN, USA), Amplatzer Cardiac Plug a Amulet (St. Jude, Golden Valley, MN, USA), a LARIAT (SentreHEART, Palo Alto, CA, USA). Zatím posledním schváleným zařízením se značkou CE je WaveCrest occluder (Biosense-Webster, CA, USA) (obr. 2). Pro použití na místním trhu byla americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration,

FDA) schválena pouze zařízení WATCHMAN a LARIAT. Tento přehled se zaměřuje na možné přínosy a nevýhody systémů pro uzávěr LAA (obr. 2–5).

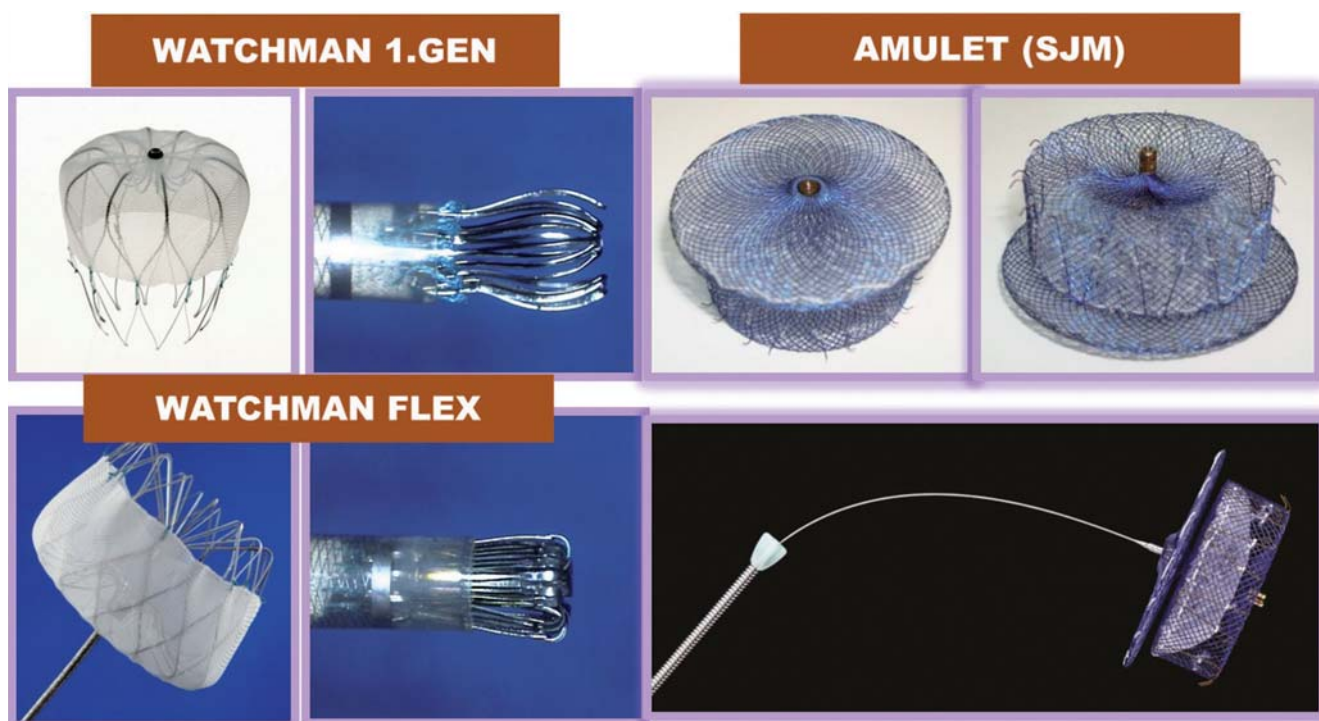
Okluder PLAATO

Dvě (prospektivní, multicentrické) studie proveditelnosti hodnotily účinnost systému v mnohem větším vzorku pacientů ($n = 111$) průměrného věku 71 let a s chronickou nevalvulární FS a s kontraindikovanou antikoagulací a alespoň jedním rizikovým faktorem CMP.

Téměř u všech pacientů (97 %) došlo po umístění zařízení k úplnému uzávěru LAA. U dvou pacientů došlo k rozvoji CMP a u jednoho pacienta bylo nutno provést kardiochirurgický výkon; tento pacient během prvních 30 dní po výkonu zemřel z neurologických příčin. U tří dalších



Obr. 3 – Endo-epikardiální systém pro vyřazení LAA pomocí kličky nasazené přes LAA. Na fotografii dole je echokardiografický endoskopický 3D pohled – LAA před uzávěrem a po něm. MV – mitrální chlopeň.



Obr. 4 – Inovovaná zařízení WATCHMAN – WATCHMAN FLEX (Boston Scientific Inc.) a ACP – Amulet (St. Jude Medical Inc.)

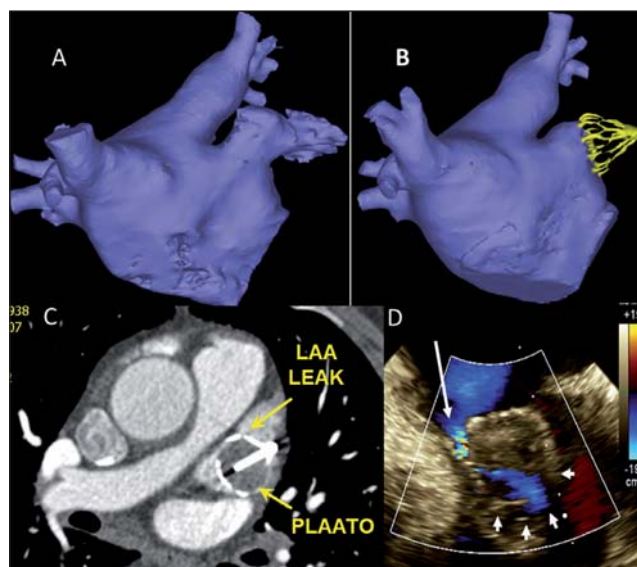
pacientů bylo nutno provést kardiocentézu pro hemoperikard. Dva pacienti (1,8 %) prodělali během sledování o průměrné délce 9,8 měsíce ischemickou CMP (iCMP). Vyšetření těchto dvou pacientů pomocí TEE po jednom měsíci a šesti měsících sledování prokázalo stabilní umístění zařízení bez přítomnosti povrchového trombu. Uvedená studie prokázala snížení relativního rizika CMP o 65 % podle skóre CHADS₂ (2,5) u hodnocené populace (PLAATO 2,2 % vs. 6,3 % předpokládaných podle skóre CHADS₂). Tyto slibné výsledky naznačují, že okludery by se mohly skutečně stát alternativním způsobem léčby pacientů s FS a s kontraindikovanou dlouhodobou antikoagulací [19].

Se systémem PLAATO byla provedena dokonce ještě větší studie, do níž bylo zařazeno 180 pacientů s perzistující FS a kontraindikací k antikoagulaci; výsledkem byl úspěšný uzávěr LAA u 162 pacientů (90 %). Dva pacienti (1 %) zemřeli do 24 hodin od výkonu a bylo zaznamenáno šest (3,3 %) případů srdeční tamponády, z toho ve dvou případech bylo nutno provést perikardiocentézu. U jednoho pacienta bylo zvolené zařízení příliš malé a po uvolnění do aorty došlo k jeho embolizaci (0,6 %). Zařízení bylo zachyceno a nahrazeno bez dalších komplikací. Během sledování v délce 129 dokumentovaných pacientů-roků byly zaznamenány tři případy CMP (2,3 % za rok). Očekávaná incidence CMP podle skóre CHADS₂ byla 6,6 % za rok. Tato studie byla ukončena předčasně pro finanční potíže přes velmi slibné předběžné klinické výsledky a poté byl zastaven i vývoj zařízení PLAATO [20].

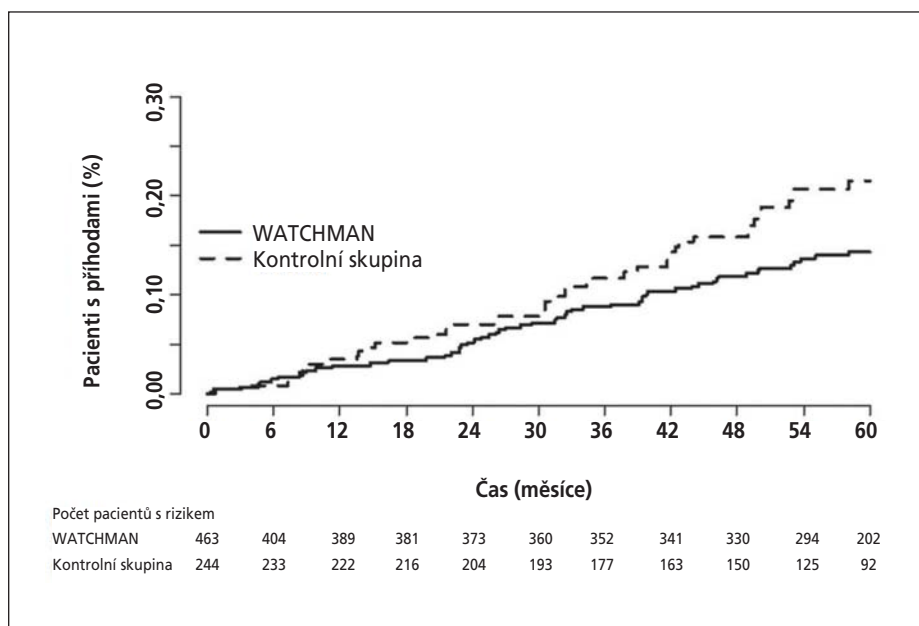
Okluder WATCHMAN

Další systém, zařízení WATCHMAN (Atritech, Inc., Boston Scientific, Plymouth, MA, USA) se na trhu objevilo pozdě-

ji. Jde o samoexpandibilní rám z nitinolu s fixačními kotvami a propustným krytem z polyesteru. Zařízení se dodává v pěti velikostech (21, 24, 27, 30, a 33 mm). Pro použití tohoto zařízení je nutná antikoagulace po dobu nejméně 45 dní po implantaci, po ověření TEE a při leaku méně než 3 mm se zahajuje duální protidestičková léčba. První zkušeností se zařízením WATCHMAN byla prospektivní studie se 66 pacienty s trvalou nebo paroxysmální nevalvu-



Obr. 5 – 3D rekonstrukce CT skenu levé síně před implantací zařízení WATCHMAN a po výkonu (A, B); CT sken zařízení PLAATO rok po implantaci s diskretním leakem do LAA (C); obrázek z vyšetření transezofageální echokardiografií po implantaci zařízení Watchman se zobrazením malého leaku na barevném doppleru (D).



Obr. 6 – PROTECT-AF: Kaplanova-Meierova křivka z dlouhodobého sledování s významně nižším počtem příhod ve skupině s okluderem Watchman

lární FS, kteří byli vhodní pro léčbu warfarinem. Procento uzávěrů bylo velmi vysoké, protože u 93 % zařízení bylo dosaženo úspěšného zaslepení LAA. U dvou pacientů došlo k embolizaci zařízení, které bylo v obou případech vytaženo perkutánně. U čtyř pacientů v této studii proveditelnosti se vytvořil trombus související s okluderem (< šest měsíců po implantaci), který se po obnovení antikoagulační léčby rozpustil. Během sledování se nevyskytl ani jediný případ CMP, přestože > 90 % pacientů mělo vysazenou antikoagulační terapii [21]. Na základě těchto povzbuzujících údajů byla zahájena studie PROTECT AF (WATCHMAN® Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTION in Patients with Atrial Fibrillation) jako první multicentrická randomizovaná studie srovnávající zařízení pro uzavírání LAA (WATCHMAN) vs. warfarin; primárním sledovaným parametrem byla účinnost a bezpečnost (obr. 6). Studie byla navržena jako studie „nepodřadnosti“ (non-inferiority). Bylo do ní zařazeno 707 pacientů s nevalvulární FS, kteří byli vhodní k dlouhodobé antikoagulaci; pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 do skupin buď s perkutánním uzávěrem LAA ($n = 463$), nebo s antikoagulační léčbou ($n = 244$). Délka sledování byla 18 měsíců. Zařízení WATCHMAN bylo úspěšně umístěno u 91 % pacientů, u nichž byl proveden pokus o implantaci. Po 45 dnech sledování byl warfarin vysazen u 86 % pacientů s implantovaným zařízením a po šesti měsících splňovalo kritéria, hlavně díky omezení leaku kolem zařízení, 92 % pacientů. Primární složený sledovaný parametr účinnosti byl tvořen CMP, úmrtím z kardiovaskulárních příčin a systémovou embolií a primární složený sledovaný parametr bezpečnosti zahrnoval těžké krvácení, perikardiální výpotek a embolizaci zařízení. Incidence primárního sledovaného parametru byla 3,0 na 100 paciento-roků ve skupině s intervencí a 4,9 na 100 paciento-roků v kontrolní skupině (RR 0,62; 95% CI 0,35–1,25). Po sledování v délce 1 065 paciento-roků překračovala pravděpodobnost non-

-inferiority intervence hodnotu 99,9 %. Primární příhody z hlediska bezpečnosti byly častější ve skupině s intervencí než v kontrolní skupině (7,4 na 100 paciento-roků vs. 4,4 na 100 paciento-roků (RR 1,69; 95% CI 1,01–3,19). Bylo zaznamenáno pět (1,1 %) případů CMP v souvislosti s výkonem, tři (0,6 %) případy embolizace zařízení a 22 případů perikardiálního výpotku (3,5 %). Studie byla ohrožena vyšší incidencí perikardiálního výpotku a CMP v souvislosti s výkonem [22,23]. Následně byl založen registr CAP (Continued Access Registry) a navržena studie PREVAIL s cílem potvrdit účinnost zařízení WATCHMAN a získat více údajů o jeho bezpečnosti. Ve skutečnosti byl výskyt komplikací významně nižší ve druhé polovině průběhu studie PROTECT AF, a dokonce nižší u pacientů v registru CAP (10,0 %, 5,5 %, resp. 3,7 %). Incidence závažného perikardiálního výpotku do sedmi dní od implantace byla 2,2 %, což je 50 % výskytu příhod v rámci sledovaného parametru bezpečnosti ve studii PROTECT AF, a byla nižší než v registru CAP (5,0 % vs. 2,2 %; $p = 0,019$). V souvislosti s výkonem nebyla zaznamenána žádná CMP [23]. Později byly publikovány výsledky sledování pacientů ze studie PROTECT AF v délce 2,3 roku. Po 1 588 paciento-rocích sledování (průměrná délka $2,3 \pm 1,1$ roku) byl výskyt příhod jako sledovaného parametru účinnosti 3,0 % ve skupině se zařízením WATCHMAN a 4,3 % ve skupině s warfarinem (procenta na 100 paciento-roků) (RR 0,71; 95% CI 0,44–1,30 % na rok), kteří splnili kritéria non-inferiority (pravděpodobnost non-inferiority > 0,999). I když se nejednalo o statisticky významný rozdíl, došlo ve skupině se zařízením WATCHMAN k více příhodám jako primárního sledovaného parametru bezpečnosti (5,5 % za rok) než v kontrolní skupině (3,6 % za rok) (RR 1,53; 95% CI 0,95–2,70) [24]. Průměrná délka sledování byla 45 měsíců a byla opakovaně prokázána non-inferiorita zařízení (> 0,999) u primárního složeného sledovaného parametru účinnosti (CMP, úmrtí z kardiovaskulárních příčin a sys-

témové embolie) (WATCHMAN 2,3 % [1,7–3,2] vs. warfarin 3,8 % [2,5–4,9]). Zajímavé bylo zjištění, že poprvé byl primární sledovaný parametr bezpečnosti podobný jako ve skupině s warfarinem (3,6 % vs. 3,1 %; HR 1,17 [0,78–1,95]).

Podle předpokladu našla skupina hodnotící zařízení WATCHMAN významně nižší incidenci hemoragických CMP (0,2 vs. 1,1; RR 0,15 [0,09–0,49]). I celková mortalita byla ve skupině pacientů se zařízením významně nižší s 34% poklesem relativního rizika (RR 0,66; [95% CI 0,45–0,98]). Údaje ze studie PROTECT AF prokazují, že k reziduálnímu leaku do LAA po perkutánním uzávěru LAA zařízením WATCHMAN docházelo velmi často. Tento stav nicméně nebyl spojen se zvýšeným rizikem tromboembolie, a to ani středně závažné (1–3 mm), ani závažné (> 3 mm). Autoři si jsou vědomi, že vzhledem k nízkému výskytu příhod v této podstudii je třeba brát tento závěr s rezervou [25,26]. Vzhledem k vysokému počátečnímu výskytu perikardiálního výpotku a CMP v souvislosti s výkonem ve studii PROTECT AF požádal americký FDA o prodloužení sběru údajů v podobě studie PREVAIL (Prospective Randomized Evaluation of the WATCHMAN LAA Closure Device in Patients with Atrial Fibrillation), v níž bylo celkem 407 pacientů s průměrným skóre CHADS₂ 2,6 randomizováno v poměru 2 : 1 do skupin buď se zařízením, nebo warfarinem.

Prvním primárním složeným sledovaným parametrem byl výskyt úmrtí, iCMP, systémové embolie a komplikací v souvislosti s výkonem nebo s implantací zařízení, které bylo nutno řešit velkým kardiovaskulárním nebo endovaskulárním výkonem v prvních sedmi dnech. Pozorovaná incidence příhod byla 2,2 % (6/269) a výslednou horní hranicí 2,618 %, což bylo méně než předem specifikované kritérium 2,67 % (95% CI). Druhý primární složený sledovaný parametr představovaly CMP, systémové embolie a úmrtí z kardiovaskulárních nebo nevysvětlených příčin do 18 měsíců sledování. Tohoto parametru nebylo ve studii bohužel dosaženo. Výskyt příhod zaznamenaný jak ve skupině se zařízením WATCHMAN, tak ve skupině s warfarinem byl 0,064 s výslednou hodnotou RR 1,07 se zjištěnou horní hranicí 1,88, o něco vyšší než předem specifikované kritérium 1,75 (95% CI) pro průkaz non-inferiority. To lze zčásti vysvětlit skutečností, že incidence CMP v kontrolní skupině studie PREVAIL byla nižší než v jakékoli jiné publikované studii s antikoagulací (1,6–2,2 %) [27,28]. Přestože se na provádění studie podílela nejméně třetina nových operátorů (neúčastnících se studie PROTECT AF), bylo zjištěno významné zvýšení počtu úspěšných implantací (95,1 %) oproti studii PROTECT AF (90,9 %) bez rozdílu v úspěšnosti výkonu mezi novými a zkušenými operátory ($p = 0,282$). K prokázání nutnosti dočasné antikoagulační léčby po implantaci zařízení WATCHMAN byla provedena studie ASAP (ASA Plavix Feasibility Study With WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Technology) u pacientů sice s vysokým rizikem CMP, avšak s kontraindikovanou perorální antikoagulací. Jednalo se o multicentrickou, prospektivní, nerandomizovanou studii se 150 pacienty s nevalvulární FS (s průměrnými hodnotami skóre CHADS₂ 2,8 a CHA₂DS₂-VASc 4,4), jimž byla podávána duální protidestičková léčba (tzn. kontinuálně kyselina acetylsalicylová a clopidogrel po dobu šesti měsíců) místo perorální antikoagulace po dobu 45 dní. Primární složený

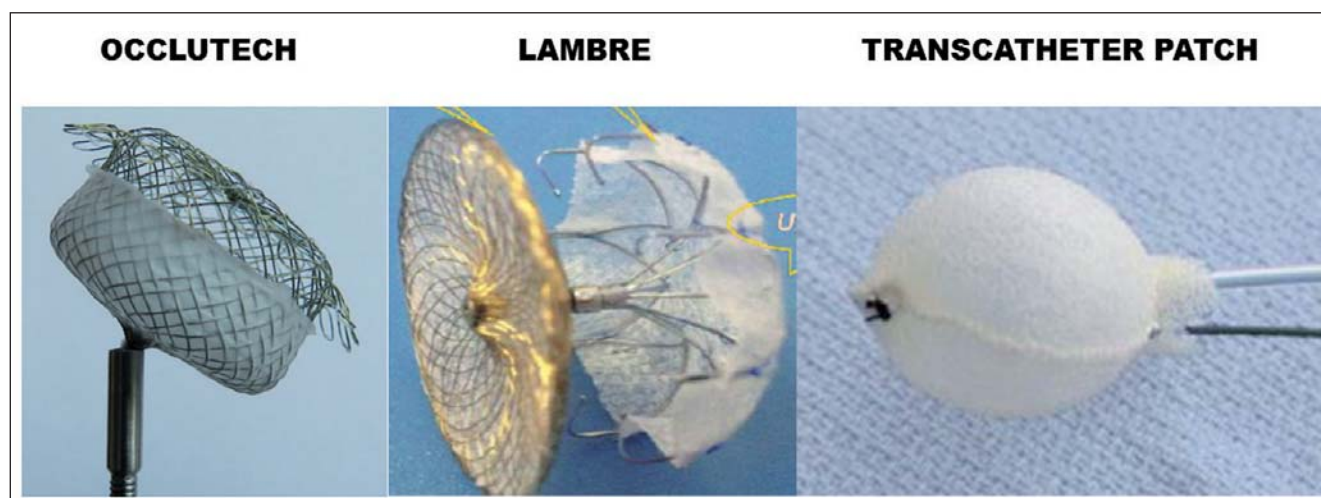
sledovaný parametr účinnosti představovaly ischemické CMP (iCMP), krvácivé CMP, systémové embolie a úmrtí z kardiovaskulárních nebo nevysvětlených příčin při průměrné době sledování 14 měsíců.

Závažné příhody z hlediska bezpečnosti v souvislosti s výkonem nebo zařízením se vyskytly u 13 ze 150 pacientů (8,7 %). Cévní mozkové příhody nebo systémová embolie byly zaznamenány u čtyř pacientů (2,3 % na rok), iCMP u tří (1,7 % na rok) a hemoragická CMP u jednoho pacienta (0,6 % na rok). Incidence iCMP byla nižší (7,3 % na rok), než se podle hodnot skóre CHADS₂ a CHA₂DS₂-VASc hodnocených pacientů předpokládalo [29]. Získané údaje potvrzují, že zařízení WATCHMAN lze bezpečně implantovat bez poprocedurální antikoagulace. Koncem roku 2015 byla představena nová generace zařízení pod označením WATCHMAN-FLEX. Toto zařízení je mnohem kratší než zařízení první generace a jeho distální části z nitinolu jsou navíc skloněné, tedy velmi atraumatické. Toto zařízení lze opakovaně vytáhnout. V březnu roku 2015 FDA schválil uvedení tohoto zařízení na americký trh.

ACP – okluder AMULET

Krátce po zavedení systému PLAATO do klinické praxe byl učiněn pokus uzavřít LAA i zařízením Amplatzer Cardiac Patch (ACP) (St. Jude, Golden Valley, MN, USA), které bylo původně použito k uzavření defektu síňového septa. Okluder ACP je samoexpandabilní zařízení se sítí z nitinolu a s polyesterovou záplatou a sestává ze dvou částí: vnitřního válečkovitého okluderu a vnějšího disku připojeného k centrálnímu úchytu. Průměr vnitřního okluderu se pohybuje v rozmezí 16 až 30 mm. Zařízení se zavádí přes zavaděče dvou velikostí (10 F nebo 13 F). V LAA se ukotví přibližně 1 cm za ústím LAA, následně se disk roztáhne a zakryje tak vstup do LAA. Do této první klinické studie bylo zařazeno 16 pacientů s paroxysmální a perzistentní FS. Během sledování v délce čtyř měsíců nebyly zaznamenány žádné CMP ani jiné komplikace. Úplného uzávěru LAA bylo dosaženo ve všech případech, vyskytl se však jeden případ embolizace zařízení, který bylo nutno řešit kardiokirurgicky [30]. Vývoj tohoto zařízení byl pozdržen až do roku 2011, kdy byly publikovány první zkušenosti z Evropy.

Jednalo se o retrospektivní analýzu údajů 136 pacientů s paroxysmální/trvalou FS, kteří nemohli užívat antikoagulaci a u nichž byla hodnocena účinnost a bezpečnost zařízení v prvních 24 hodinách po výkonu. Bylo popsáno celkem 10 závažných komplikací (7 %). Mezi ně patřily tři akutní iCMP (2,2 %) a dvě embolizace zařízení, která obě byla úspěšně vytažena perkutánně. Kromě toho došlo u pěti nemocných k rozvoji hemoperikardu. První prospektivní studie s ACP 1 byla provedena ve Švýcarsku v roce 2012. Bylo do ní zařazeno 86 po sobě následujících pacientů s FS a kontraindikovanou antikoagulací. Všechny implantace se prováděly pod skiaskopickou rtg kontrolou a úplného uzávěru LAA bylo dosaženo v 97 % případů. Byly zaznamenány čtyři závažné komplikace: srdeční tamponáda vyžadující perikardiocentézu u jednoho pacienta; dvakrát TIA a jedna embolizace zařízení, které bylo vytaženo perkutánně. Jeden účastník studie zemřel v nemocnici šest dnů po výkonu; jeho úmrtí



Obr. 7 – Nová řada mechanických katetrizačních okluderů

nicméně s výkonem nesouviselo. Za 25,9 paciento-roků sledování (průměrná délka čtyři měsíce) nebyly zaznamenány žádné CMP ani případy pozdní embolizace zařízení. U šesti nemocných byla zjištěna tvorba trombů na zařízení, které se po zahájení antikoagulace do tří měsíců rozpustily [31]. Později publikovali López-Mínguez a spol. [32] jinou studii s 35 po sobě následujícími pacienty, jimž bylo zařízení implantováno v celkové anestezii. Ve snaze zabránit embolizaci zařízení, k níž došlo v předchozích studiích, začali po prvních pěti pacientech autoři používat i přístroj pro trojrozměrné zobrazování. Byly analyzovány výsledky implantace a dalšího sledování za dobu jednoho roku. Během implantace a pobytu v nemocnici se nevyskytly žádné komplikace v souvislosti se srdcem, pouze jedna cévní komplikace (arteriovenózní píštěl). Vyšetření transezofageální echokardiografií provedené po 24 hodinách a následně 1, 3, 6, a 12 měsíců po implantaci odhalilo pět trombů, které se po podání heparinu rozpustily. Během dalších 21 měsíců sledování prodělal jeden pacient TIA bez dalších důsledků [32]. Podobné desetileté zkušenosti byly popsány ve Švýcarsku, kde byly u 152 nemocných všechny výkony provedeny v lokální anestezii bez kontroly TEE. Po propuštění z nemocnice užívali pacienti po dobu několika měsíců kyselinu acetylsalicylovou a clopidogrel. Krátkodobý sledovaný parametr bezpečnosti (procedurální komplikace) se vyskytl v 15 případech (9,8 %); nejčastěji se jednalo o neurologické příhody ($n = 3$) a embolizaci zařízení ($n = 7$). K embolizaci zařízení došlo častěji ve skupině s okluderem Amplatzer (ne speciálně vyvinutým k uzávěru LAA) než ve skupině s ACP (5 vs. 2 pacienti). Průměrná délka střednědobého sledování hodnocené populace byla 32 měsíců. Neurologické příhody se vyskytly u dvou (1,3 %), periferní embolie u jednoho a těžké krvácení u čtyř nemocných [33]. I když u zařízení ACP 1 není bezprostředně po výkonu nutno zahájit antikoagulaci, v každé studii se vždy vyskytlo několik případů tvorby trombů kolem zařízení. Při opakované TEE před propuštěním pacientů a po 3, 6, a 12 měsících našli Plicht a spol. [34] 17% incidenci tvorby trombů na zařízení Amplatzer přes duální protidestičkovou léčbu, při skóre CHADS₂ > 4,3 a skóre CHA₂DS₂-VASc > 6,8. I hodno-

ty ejekční frakce levé komory byly nižší než 40 %. Tyto výsledky zdůrazňují nutnost důsledného a opakovaného sledování za použití TEE a doporučují podávání antikoagulace po výkonu. Pro zmírnění tohoto rizika tromboembolie u ACP první generace byl vyvinut ACP AMULET (St. Jude Medical, Saint Paul, MN, USA) jako zařízení Amplatzer druhé generace. Implantace zařízení AMULET se provádí podobným způsobem jako u ACP 1, ale na rozdíl od něj má zařízení AMULET více háčků (deset párů vs. šest párů), které jsou tužší; průměr samotného zařízení je 16–34 mm. Pro výkon se doporučuje zvolit zařízení přibližně o 3–6 mm větší, než je ústí LAA [35].

Systém LARIAT (endo-epikardiální exkluze LAA)

Zařízení LARIAT (SentreHEART, Palo Alto, CA, USA) se skládá ze tří částí: (i) balonkového katétru (EndoCATH 15 mm); (ii) vodicích drátů s magnetickými hroty (FindrWIRZ 0,025–0,035") a (iii) epikardiálně zaváděného 12F zařízení se suturou (LARIAT). Pro uzávěr LAA zařízením LARIAT je nutno použít endokardiální i epikardiální přístup. Výkon se provádí ve čtyřech krocích: (i) perikardiální a transeptální přístup; (ii) umístění endokardiálního vodicího drátu s magnetickým hrotem v hrotu LAA po balonkové identifikaci ústí LAA; (iii) spojení epikardiálních a endokardiálních vodicích drátů s cílem stabilizovat LAA a (iiii) zachycení LAA kličkou s potvrzením uzavření a uvolnění předem zavázané sutury pro ligaci LAA [36]. Endoluminální balonek – nafouknutý v dutině LAA při zavádění sutury – významně snižuje možnost neúplné izolace této struktury od levé síně. Protože LAA je uzavřena jediným podvazem zvenčí, nezůstane v srdci žádná cizí tělesa, a neexistuje tedy riziko embolizace zařízení či infekce. U pacientů s FS, u nichž se plánuje implantace zařízení LARIAT, se rutinně provádí vyšetření srdce pomocí CT s kontrastní látkou s cílem zajistit, že velikost a orientace ouška jsou vhodné pro podvaz. Stručně řečeno, mezi kontraindikace tohoto výkonu patří šířka LAA > 40 mm, superiorně orientované LAA za levou plicní tepnou a stavy v anamnéze, které by mohly vést ke vzniku perikardiálních srůstů (např. perikarditida v anamnéze, ope-

race na otevřeném srdci, ozáření oblasti hrudi, předchozí perikardiální ablace atd.). První preklinické zkušenosti s tímto zařízením byly získány v modelu se psy, kdy investigátoři hodnotili bezpečnost a účinnost zařízení LARIAT. Všechna LAA u 26 psů zařazených do této studie byla úplně uzavřena a sledování pod echokardiografickou kontrolou prokázalo nulový průtok mezi levou síní a LAA [37]. Tato studie prokázala, že zařízení LARIAT je bezpečné a účinné, bez rizika migrace nebo embolizace zařízení, tvorby trombů i srdeční tamponády. Bartus a spol. [36] publikovali první a nejrozsáhlejší zkušenosti se zařízením LARIAT v Polsku v roce 2013. V této studii absolvovalo screening 119 nemocných (CHADS₂ 1,9), avšak 16 (13,4 %) jich bylo vyloučeno kvůli velikosti LAA > 40 mm (n = 8) a superiorní-posteriorní orientaci hrotu LAA, obecně za plicní tepnou (n = 8).

Celkem u 81 z 85 (95 %) pacientů bylo bezprostředně po utažení podvazu dosaženo úplného uzávěru LAA.

U tří pacientů prokázalo vyšetření TEE s barevným dopplerovským zobrazením reziduální průtok krve LAA ≤ 2 mm a u jednoho jet ≤ 3 mm. Po umístění zařízení nebyly zaznamenány žádné komplikace. Nicméně, jak bylo možno předpokládat, vyskytly se dvě komplikace v souvislosti s perikardiálním přístupem a jedna v souvislosti s transseptální punkcí. U jednoho pacienta byla provedena punkce pravé komory (PK), která byla dilatována přes vodící drát vzhledem k nutnosti provést drenáž perikardu. Ve druhém případě se jednalo o laceraci povrchové epigastrické cévy. Ke třetí komplikaci došlo během transseptální katetrizace s následnou perforací a rozvojem hemoperikardu. U dvou nemocných došlo k rozvoji těžké akutní perikarditidy a u jednoho pacienta byl zjištěn pozdní perikardiální výpotek. Byly rovněž zaznamenány dva případy nevysvětlené náhlé srdeční smrti a dva případy pozdní CMP, i když nejspíše ne-embolické etiologie. Po jednom měsíci po výkonu nebyla u pacientů s úplným uzávěrem prokázána žádná komunikace mezi levou síní a LAA. O rok později absolvovalo 65 pacientů vyšetření pomocí TEE, které v 98 % případů prokázalo úplný uzávěr LAA. Obecně tedy lze konstatovat, že ve starších studiích se uvádělo, že zařízení LARIAT lze snadno implantovat s nízkou incidencí nežádoucích příhod, přičemž ve většině případů se předpokládá, že se jedná o komplikace v souvislosti s epikardiálním přístupem (tzn. punkcí levého jaterního laloku, lacerací epigastrických cév, perforací pravé komory). Podobně jsou jako poměrně časté komplikace uváděny tear LAA a perikarditida po výkonu.

I když hlavním přínosem zařízení LARIAT ve srovnání s jinými endovaskulárními zařízeními, zvláště zařízením WATCHMAN, je, že odpadá nutnost antikoagulace po úspěšné úplné izolaci LAA, naše zkušenosti z jednoho pracoviště, Nemocnice Na Homolce, i jiných autorů ukazují na časně (jeden měsíc) a pozdní (dva až čtyři měsíce) částečné opětovné otevření s obousměrným prouděním krve mezi LAA a levou síní [38,39]. Han a spol. [40] zařadili do své studie 68 pacientů s ligací LAA pomocí zařízení LARIAT. Uvedení autoři prokázali významné snížení unipolární i bipolární voltáže LAA před utažením kličky i následně po stažení. U 94 % těchto pacientů došlo ke snížení voltáže LAA, přičemž ve třetině případů došlo k úplnému vymizení potenciálů LAA. Stimulace z LAA po utažení kličky prokázala úplnou elektrickou izolaci ouška

bez zachytu stimulace v levé síní u 90 těchto osob. Tyto změny by mohly ukazovat na ischemickou nekrózu LAA. To, zda by ligace LAA skutečně mohla hrát významnou úlohu při snižování zátěže fibrilací síní, je nutno teprve objasnit. Popisované zařízení již bylo schváleno americkým FDA pro USA.

Nové systémy pro uzávěr LAA

1. Systém LAMBRE je samoexpandibilní zařízení z nitanu s deštníčkem usazeným distálně a vnějším krytem (diskem s krátkým centrálním úponem). Vnější diskový kryt je větší než deštníček, měří přibližně 4–6 mm a je naplněn vřítou tkaninou z polyetylen tereftalátu. Toto zařízení má dvě hlavní přednosti: jde o malý zaváděcí systém s možností repozice během implantace [41] (obr. 7).
2. Zařízení AEGIS umožňuje uzávěr LAA epikardiálním přístupem a sestává ze dvou částí: (i) klíčkový zachycovač ouška; a (ii) zaváděč ligatury. První část (zachycovač) má kloubovou čelist s nasazenými elektrodami, což umožňuje identifikaci a nasměrování směrem k LAA pomocí elektrických signálů. Při jeho umísťování v blízkosti LAA se aplikuje kontrastní látka k zobrazení obrysu LAA a průkazu správného zachycení pomocí ICE nebo TEE. Zaváděč ligatury tvoří předem nasazenou dutou suturu, kterou lze opakovaně otvírat a zavírat až do řádného uzávěru LAA. Tento systém byl zatím zkoušen jen v animálním experimentu.
3. Transcatheter Patch (Custom Medical Devices, Atény, Řecko) je měkké zařízení bez kovové mřížky z biologicky rozložitelného materiálu, zaváděné balonkem podobně jako ostatní okludery LAA; rozdíl spočívá v tom, že se v LAA fixuje chirurgickým lepidlem, čímž se snižuje riziko perforace LAA. Podpurný balonek je vyroben z latexu a záplata z polyuretanové pěny. Toto zařízení bylo zkoušeno u 20 pacientů s jeho úspěšným umístěním v 17 případech [42].
4. Systém pro uzávěr LAA nazvaný Coherex WaveCrest (Salt Lake City, UT, USA; Biosense-Webster, CA, USA) je jednou z posledních novinek v oblasti těchto zařízení. Má deštníkovitý tvar a umísťuje se podobně jako jiná endovaskulární zařízení. K zabránění embolizace má více kotev, přičemž materiál na straně k levé síní snižuje na minimum tvorbu trombů a umožňuje rychlou endotelizaci. Nejdříve byl s uspokojivými výsledky testován u zvířat; výsledky studie WaveCrest I byly předneseny loni. Akutní úspěšnosti výkonu s docílením úplného uzávěru bylo dosaženo u 93 % zařazených pacientů (68/73) s tím, že v dlouhodobém sledování to pak bylo o jedno procento méně, tedy 92 % (67/73). Byly zaznamenány dva případy perikardiálního výpotku a žádná CMP během výkonu, embolizace zařízení nebo tvorba trombu v souvislosti s implantací zařízení. Značka CE již byla udělena druhé generaci tohoto zařízení, které je lépe ukotveno. Nejvýraznější předností tohoto zařízení je, že se umísťuje velmi proximálně k ústí LAA. Wave Crest II je CE certifikovaný systém, který bude komerčně dostupný již v rámci firmy Biosense Webster, Diamond Bar, USA.

Závěr

V aktualizaci doporučených postupů ESC speciálně pro léčbu fibrilace síní z roku 2012 se konstatuje, že o perkutánním umístění zařízení pro uzávěr LAA lze uvažovat u pacientů s vysokým rizikem CMP a s kontraindikovanou dlouhodobou antikoagulací (třída IIb a úroveň důkazů B) [43].

Naopak americké doporučené postupy společnosti American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC)/Heart Rhythm Society (HRS) pro léčbu pacientů s fibrilací síní, vydané v roce 2014, se o těchto zařízeních vůbec nezmiňují [44]!!!!

Perkutánní způsoby vyřazení LAA nebo zařízení pro uzávěr představuje bezesporu velmi jednoduchou možnost léčby zaměřené na maximální snížení rizika CMP/TIA/systémové embolizace u pacientů s nevalvulární FS. Hlavní indikací pro tato zařízení byly kontraindikace perorální antikoagulace; někteří autoři doporučovali jejich použití jako alternativu dlouhodobé perorální antikoagulace, aby se vyloučilo riziko závažných a fatálních krvácivých příhod, což činí tato zařízení ještě zajímavějšími. Navíc se ukázalo, že perkutánní zařízení pro uzávěr LAA jsou ve srovnání s warfarinem rentabilnější [45].

Evropské i americké doporučené postupy pro léčbu této pacientské populace se nicméně stále nevyslovují jednoznačně k možnosti mechanického uzávěru LAA jako součásti takzvané místní antikoagulační léčby. Je tomu tak zčásti proto, že do většiny studií byly zařazeny malé vzorky nemocných s krátkou dobou sledování, a některé z nich přinesly rozporuplné výsledky. Jediné randomizované údaje zatím existují pouze pro zařízení WATCHMAN, které jasně ukazují, že přínos tohoto zařízení s prodlužujícím se odstupem od výkonu stoupá. O tomto časem prověřeném přínosu je třeba uvažovat nejen jako o aspektu účinnosti, ale i z pohledu rentability! Uzávěr LAA je rovněž nutno hodnotit jako součást léčby formou katetrizační ablace pro dosažení mechanické a elektrické izolace LAA [40]. Kromě toho je jednoznačně prokázáno, že zařízení pro uzávěr LAA plně nevylučují riziko kardioembolické CMP, možná proto, že tromby se mohou tvořit jinde než v LAA i u nemocných s nevalvulární FS (5 %). Studie s použitím CT prokázaly u pacientů s FS významný výskyt subklinických malých CMP, které nejsou řešeny antikoagulací a které oproti pacientům bez FS výrazně ovlivňují schopnost učit se i ztrátu paměti [46].

Ještě důležitější je však skutečnost, že většina studií s popisovanými zařízeními neměla kontrolní skupiny a pouze několik použilo pro srovnání warfarin. Nástup éry léčby přímo účinkujícími antikoagulačními přípravky (NOAC) by měl zvýšit nutnost provést srovnávací studie okluderů LAA a NOAC. Nepřímá analýza výsledků studií PROTECT AF a RELY prokázala, že zařízení WATCHMAN by nedosáhlo sledovaného parametru non-inferiority, pokud by kontrolní skupina dostávala dabigatran (Pradaxa). Bylo by zajímavé analyzovat a srovnat údaje ze studie Aristotle vzhledem k tomu, že apixaban je perorálním antikoagulanciem, u něhož bylo prokázáno, že u pacientů s FS nejenže nesnižuje „hůře“, ale přímo „lépe“ riziko CMP a systémové embolie.

Apixaban navíc prokázal významné snížení rizika krvácení i celkové mortality [47]. To by mohla potvrdit prospektivní randomizovaná studie PRAGUE-17 (NCT02426944) srovnávající oba okludery se značkou CE (WATCHMAN

Flex a AMULET) [48]. Toto prospektivní přímé srovnání dvou zařízení a použití NOAC je zapotřebí, aby se zjistilo, které zařízení je nejlepší a zda jsou skutečně stejně dobrá jako NOAC u této pacientské populace.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Výzkumný grant pro studii PROTECT AF (NCT00129545).

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autoři prohlašují, že výzkum byl veden v souladu s etickými standardy.

Literatura

- [1] A.S. Go, E.M. Hylek, K.A. Phillips, et al., Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study, *Journal of the American Medical Association* 285 (2001) 2370–2375.
- [2] Y. Miyasaka, M.E. Barnes, B.J. Gersh, et al., Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence, *Circulation* 114 (2006) 119–125.
- [3] P.A. Wolf, R.D. Abbott, W.B. Kannel, Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study, *Stroke* 22 (1991) 983–988.
- [4] J.L. Madden, Resection of the left auricular appendix: a prophylaxis for recurrent arterial emboli, *Journal of the American Medical Association* 140 (1949) 769–772.
- [5] J.L. Blackshear, J.A. Odell, Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation, *Annals of Thoracic Surgery* 61 (1996) 755–759.
- [6] C. Pollick, D. Taylor, Assessment of left atrial appendage function by transesophageal echocardiography. Implications for the development of thrombus, *Circulation* 84 (1991) 223–231.
- [7] E.K. Heist, M. Refaat, S.B. Danik, et al., Analysis of the left atrial appendage by magnetic resonance angiography in patients with atrial fibrillation, *Heart Rhythm* 3 (2006) 1313–1318.
- [8] J.P. Veinot, P.J. Harrity, F. Gentile, et al., Anatomy of the normal left atrial appendage: a quantitative study of age-related changes in 500 autopsy hearts: implications for echocardiographic examination, *Circulation* 96 (1997) 3112–3115.
- [9] L. Di Biase, P. Santangeli, M. Anselmino, et al., Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study, *Journal of the American College of Cardiology* 60 (2012) 531–538.
- [10] S. Inoue, Y. Murakami, K. Sano, et al., Atrium as a source of brain natriuretic polypeptide in patients with atrial fibrillation, *Journal of Cardiac Failure* 6 (2000) 92–96.
- [11] J.P. Kistler, D.E. Singer, M.M. Millenson, et al., Effect of low-intensity warfarin anticoagulation on level of activity of the hemostatic system in patients with atrial fibrillation. BAATAF investigators, *Stroke* 24 (1993) 1360–1365.
- [12] P. Petersen, J. Godtfredsen, G. Boysen, et al., Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK Study, *Lancet* 333 (1989) 175–179.
- [13] M. Sudlow, R. Thomson, B. Thwaites, et al., Prevalence of atrial fibrillation and eligibility for anticoagulants in the community, *Lancet* 352 (1998) 1167–1171.
- [14] J.S. Healey, E. Crystal, A. Lamy, et al., Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary

- bypass surgery in patients at risk for stroke, *American Heart Journal* 150 (2005) 288–293.
- [15] E.S. Katz, T. Tsiamsifouris, R.M. Appelbaum, et al., Surgical LAA ligation if frequently incomplete: a transesophageal echocardiographic study, *Journal of the American College of Cardiology* 36 (2000) 468–471.
 - [16] A.S. Kanderian, A.M. Gillinov, G.B. Pettersson, et al., Success of surgical left atrial appendage closure: assessment by transesophageal echocardiography, *Journal of the American College of Cardiology* 52 (2008) 924–929.
 - [17] A.G. Dawson, S. Asopa, J. Dunning, Should patients undergoing cardiac surgery with atrial fibrillation have left atrial appendage exclusion?, *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 10 (2010) 306–311.
 - [18] H. Sievert, M.D. Lesh, T. Trepels, et al., Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience, *Circulation* 105 (2002) 1887–1889.
 - [19] S.H. Ostermayer, M. Reisman, P.H. Kramer, 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 multi-center feasibility trials, *Journal of the American College of Cardiology* 46 (2005) 9–14.
 - [20] Y.L. Bayard, H. Omran, P. Neuzil, et al., PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) for prevention of cardioembolic stroke in non-anticoagulation eligible atrial fibrillation patients: results from the European PLAATO study, *EuroIntervention* 6 (2010) 220–226.
 - [21] P.B. Sick, G. Schuler, K.E. Hauptmann, et al., Initial worldwide experience with the WATCHMAN left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation, *Journal of the American College of Cardiology* 49 (2007) 1490–1495.
 - [22] D.R. Holmes, V.Y. Reddy, Z.G. Turi, et al., 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* 374 (2009) 534–542.
 - [23] V.Y. Reddy, D. Holmes, S.K. Doshi, 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* 123 (2011) 417–424.
 - [24] V.Y. Reddy, S.K. Doshi, H. Sievert, 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* 127 (2013) 720–729.
 - [25] J.F. Viles-Gonzalez, S. Kar, P. Douglas, 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, *Journal of the American College of Cardiology* 59 (2012) 923–929.
 - [26] R. Bai, R.P. Horton, L. Di Biase, et al., Intraprocedural and long-term incomplete occlusion of the left atrial appendage following placement of the WATCHMAN device: a single center experience, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 23 (2012) 455–461.
 - [27] S.J. Connolly, M.D. Ezekowitz, S. Yusuf, et al., Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation, *New England Journal of Medicine* 361 (2009) 1139–1151.
 - [28] M.R. Patel, K.W. Mahaffey, J. Garg, et al., Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation, *New England Journal of Medicine* 365 (2011) 883–891.
 - [29] V.Y. Reddy, S. Möbius-Winkler, M.A. Miller, et al., Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology), *Journal of the American College of Cardiology* 61 (2013) 2551–2556.
 - [30] B. Meier, I. Palacios, S. Windecker, et al., Transcatheter left atrial appendage occlusion with Amplatzer devices to obviate anticoagulation in patients with atrial fibrillation, *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 60 (2003) 417–422.
 - [31] E.E. Guerios, M. Schmid, S. Gloekler, et al., Left atrial appendage closure with the Amplatzer cardiac plug in patients with atrial fibrillation, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 98 (2012) 528–536.
 - [32] J.R. López-Mínguez, J. Eldoayen-Gragera, R. González-Fernández, et al., Immediate and one-year results in 35 consecutive patients after closure of left atrial appendage with the Amplatzer cardiac plug, *Revista Espanola de Cardiologia* 66 (2013) 90–97.
 - [33] F. Nietlispach, S. Gloekler, R. Krause, et al., Amplatzer left atrial appendage occlusion: single center 10-year experience, *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 82 (2013) 283–289.
 - [34] B. Plicht, T.F. Konorza, P. Kahlert, et al., Risk factors for thrombus formation on the Amplatzer Cardiac Plug after left atrial appendage occlusion, *JACC: Cardiovascular Interventions* 6 (2013) 606–613.
 - [35] X. Freixa, J.L. Chan, A. Tzikas, et al., The Amplatzer Cardiac Plug 2 for left atrial appendage occlusion: novel features and first-in-man experience, *EuroIntervention* 8 (2013) 1094–1098.
 - [36] K. Bartus, J. Bednarek, J. Myc, et al., Feasibility of closed-chest ligation of the left atrial appendage in humans, *Heart Rhythm* 8 (2011) 188–193.
 - [37] R.J. Lee, K. Bartus, S.J. Yakubov, Catheter-based left atrial appendage (LAA) ligation for the prevention of embolic events arising from the LAA: initial experience in a canine model, *Circulation: Cardiovascular Interventions* 3 (2010) 224–229.
 - [38] L. Di Biase, J.D. Burkhardt, D.N. Gibson, A. Natale, 2D and 3D TEE evaluation of an early reopening of the LARIAT epicardial left atrial appendage closure device, *Heart Rhythm* 11 (2013) 1087–1088.
 - [39] W.J. Mosley 2nd, M.R. Smith, M.J. Price, Percutaneous management of late leak after lariat transcatheter ligation of the left atrial appendage in patients with atrial fibrillation at high risk for stroke, *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 83 (2014) 664–669.
 - [40] F.T. Han, K. Bartus, D. Lakkireddy, et al., The effects of LAA ligation on LAA electrical activity, *Heart Rhythm* 11 (2014) 864–870.
 - [41] Y.Y. Lam, A new left atrial appendage occluder (Lifetech LAMBE Device) for stroke prevention in atrial fibrillation, *Cardiovascular Revascularization Medicine* 14 (2013) 134–136.
 - [42] S. Tomanides, E.B. Sideris, T. Agricola, S. Mouloupoulos, Transcatheter patch occlusion of the left atrial appendage using surgical adhesives in high-risk patients with atrial fibrillation, *Journal of the American College of Cardiology* 58 (2011) 2236–2240.
 - [43] A.J. Camm, G.Y. Lip, R. De Caterina, et al., 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association, *European Heart Journal* 33 (2012) 2719–2747.
 - [44] M. January, L.S. Wann, J.S. Alpert, et al., 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 64 (2014) e1–e76.
 - [45] S.M. Singh, A. Micieli, H.C. Wijeyesundera, Economic evaluation of percutaneous left atrial appendage occlusion, dabigatran, and warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation, *Circulation* 127 (2013) 2414–2423.
 - [46] S. Knecht, C. Oelschläger, T. Duning, et al., Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy, *European Heart Journal* 29 (2008) 2125–2132.
 - [47] C.B. Granger, J.H. Alexander, J.J. McMurray, et al., Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation, *New England Journal of Medicine* 365 (2011) 981–992.
 - [48] P. Osmancik, Prague 17 study. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02426944>.

Z anglického originálu online verze článku přeložil Mgr. René Prahel.