

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Kairiojo prieširdžio ausytės uždarikliai esant didelio laipsnio kraujavimo rizikai sergant
prieširdžių virpėjimu**

**Left Atrial Appendage Closures in Patients with a High Risk of Bleeding in Atrial
Fibrillation**

Gabija Tumulavičiūtė, VI kursas, 15 gr.

Klinikinės medicinos instituto Širdies ir kraujagyslių ligų klinika

Darbo vadovas

Doc. dr. Gediminas Račkauskas

Klinikos vadovas

Prof. Sigita Glaveckaitė

2024-05-10

Studento elektroninio pašto adresas: gabija.tumulaviciute@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Įvadas. Prieširdžių virpėjimas yra labiausiai paplitęs kliniškai reikšmingas širdies ritmo sutrikimas, pasireiškiantis vis daugiau žmonių. Šis sutrikimas 5 kartus padidina insulto riziką, lyginant su bendra populiacija, ir sukelia iki ketvirtadalio visų išeminių insultų. Apie 90 procentų visų dėl nevožtuvinio prieširdžių virpėjimo įvykusių kardioembolinių insultų atvejų priežastis yra kairiojo prieširdžio ausytėje susidaręs trombas. Standartinė terapija išeminio insulto prevencijai jau ilgą laiką yra peroraliniai antikoagulantai, tačiau yra pacientų, kuriems jie yra kontraindikuotini. Iškilus šiems iššūkiams, atsirado poreikis ieškoti alternatyvių nefarmakologinių strategijų. Tokia alternatyva yra kairiojo prieširdžio ausytės uždarikliai, kurie, didėjant patirčiai, vis dažniau naudojami klinikinėje praktikoje. Šio darbo tikslas yra, remiantis moksline literatūra, apžvelgti ir pateikti išsamią apibendrintą informaciją apie kairiojo prieširdžio ausytės uždariklius, jų indikacijas, svarbiausius atliktus klinikinius tyrimus, implantavimo procedūros eigą ir antitrombotinę terapiją po jos bei galimas komplikacijas.

Aptarimas ir išvados. Kairiojo prieširdžio ausytės uždarikliai yra svarstyteni pacientams, kuriems ilgalaikė peroralinių antikoagulantų terapija yra kontraindikuotina dėl didelės reikšmingo kraujavimo rizikos ar sunkaus antikoagulantų netoleravimo. Šiuo metu rinkoje, ypač Europoje, yra ne vienas uždariklis, tačiau plačiausiai naudojamas ir daugiausiai įrodymų turintis yra WATCHMAN. Tinkamiems kandidatams įvertinti, prieš kairiojo prieširdžio uždariklio implantavimo procedūrą būtina atlikti transezofaginę echokardiografiją. Nesant kontraindikacijų, procedūra atliekama taikant bendrą endotrachėjinę arba vietinę nejautrą. Po procedūros praėjus 6 – 24 savaitėms, būtina pakartoti transezofaginę echokardiografiją, siekiant įvertinti ausytės uždarymo efektyvumą. Taip pat po implantavimo būtina skirti antitrombozinę terapiją, tačiau tikslus terapijos režimas ir gydymo trukmė daugiausiai grindžiama asmenine gydytojo samprata. Nors po implantavimo procedūros gali pasitaikyti reikšmingų komplikacijų, tačiau jos nėra dažnos ir jų dažnis mažėja didėjant operatorių patirčiai.

Raktažodžiai: kairiojo prieširdžio ausytė, kairiojo prieširdžio ausytės uždarymas, perkutaniniai kairiojo prieširdžio ausytės uždarikliai, prieširdžių virpėjimas, peroraliniai antikoagulantai, insulto prevencija, kraujavimo rizika, dviguba antitrombotinė terapija.

SUMMARY

Introduction. Atrial fibrillation is the most common clinically significant cardiac arrhythmia, affecting an increasing number of people. This condition increases the risk of stroke by 5 times compared to the general population and accounts for up to a quarter of all ischemic strokes. About 90 percent of all cardioembolic strokes due to non-valvular atrial fibrillation are caused by thrombi

formed in the left atrial appendage. The conventional approach to preventing ischemic strokes has traditionally involved oral anticoagulants but there are patients for whom they are contraindicated. Faced with these challenges, there has been a need to explore alternative non-pharmacological strategies. One such alternative is left atrial appendage closure devices, which are increasingly being used in clinical practice as experience grows. The aim of this work is to review and provide comprehensive information based on scientific literature about left atrial appendage closure devices, their indications, key clinical trials conducted, the procedural aspects of implantation, post-implantation antithrombotic therapy, and potential complications.

Discussion and Conclusions. Left atrial appendage closure devices should be considered for patients for whom long-term oral anticoagulant therapy is contraindicated due to a high risk of significant bleeding or severe intolerance to anticoagulants. Currently, there are several closure devices on the market, especially in Europe, but the most widely used and extensively studied is the WATCHMAN device. Before considering implantation of a left atrial appendage closure device, candidates should undergo transesophageal echocardiography evaluation. In the absence of contraindications, the procedure is performed using either general endotracheal or local anesthesia. After 6 to 24 weeks following the procedure, it is necessary to repeat transesophageal echocardiography to assess the effectiveness of atrial appendage closure. Post-implantation, antithrombotic therapy is necessary, but the precise regimen and duration of treatment are mostly based on individual physician discretion. Although significant complications may occur after the implantation procedure, they are not common, and their frequency decreases with increasing operator experience.

Keywords: left atrial appendage, left atrial appendage occlusion, percutaneous left atrial appendage closures, atrial fibrillation, oral anticoagulation, stroke prevention, bleeding risk, dual antiplatelet therapy.

ĮVADAS

Prieširdžių virpėjimas (PV) yra labiausiai paplitęs kliniškai reikšmingas širdies ritmo sutrikimas ir yra laikomas XXI amžiaus kardiovaskulinių ligų epidemija (1). Po 45 metų amžiaus, PV atsiranda 1 iš 3 – 5 asmenų (2). Pasaulinės ligų naštos ataskaitos (angl. *The Global Burden of Disease*) duomenimis, 2019 metais daugiau nei 59 milijonai žmonių turėjo PV, lyginant su 2010 metais, kai šio sutrikimo paplitimas siekė 33,5 milijonus (3,4). Manoma, kad tikrasis dažnis yra dar didesnis, nes daugelis asmenų turi nediagnozuotą PV iki kol jiems pasireiškia simptomai arba išeminis insultas (2). PV sukelia iki 25 proc. visų išeminių insultų ir yra susijęs su 4 – 5 kartais didesne išeminio insulto rizika (5–7). Lyginant su ne PV sukeltu išeminiu insultu, šie yra sunkesni,

pasižymintys didesniu sergamumu, mirtingumu ir pasikartojimu (8). Nevožtuvinio PV atveju maždaug 90 proc. atvejų kardioembolinio insulto priežastis buvo kairiojo prieširdžio ausytėje susidaręs trombas (9,10). Peroralinių antikoagulantų terapija yra laikoma aukso vertės standartu su PV susijusio insulto ir sisteminės embolizacijos prevencijai, tačiau yra pacientų, kuriems ilgalaikė antikoagulantų terapija yra kontraindikuotina dėl didelės kraujavimo rizikos ar šių vaistų netoleravimo (10,11). Be to, pacientų, turinčių PV, priklausomybė nuo antikoagulantų visą gyvenimą neišvengiamai susijusi su padidėjusia kraujavimo komplikacijų ir kardioembolinių reiškinių rizika esant neadekvačiam gydymui, ir, galiausiai, reikšmingais gyvenimo būdo pokyčiais, pavyzdžiui, vartojant varfariną, pacientai turi atlikti periodinius kraujo tyrimus, vengti didelių mitybos pokyčių, taip pat prieš vartojant naujus vaistus, vaistažoles ar maisto papildus, kiekvieną sykį pacientai turi pasitarti su savo sveikatos priežiūros specialistu (12). Šie iššūkiai paskatino ieškoti alternatyvių nefarmakologinių strategijų, ypač didelės rizikos pacientams, kurie netoleruoja standartinio gydymo (13). Per pastaruosius kelis dešimtmečius buvo pristatyta daug kairiojo prieširdžio ausytės uždariklių (KPAU), skirtų spręsti šiam iššūkiui, o didėjant patirčiai, paremtai naujausiais klinikiniais tyrimais, kuriuose teigiama, kad perkutaninis kairiojo prieširdžio ausytės uždarymas yra saugus ir ne prastesnis gydymo metodas nei peroralinių antikoagulantų terapija išeminio insulto prevencijai, tai rodo, kad KPAU tampa svarbia alternatyva kardioembolinės rizikos valdymui pacientams, sergantiems PV (12,14).

Šio darbo tikslas yra apžvelgti mokslinę literatūrą apie kairiojo prieširdžio ausytės uždariklius, jų indikacijas, svarbiausius atliktus klinikinius tyrimus, implantavimo procedūros eigą ir antitrombotinę terapiją po jos bei galimas komplikacijas.

LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA

Atlikta mokslinės literatūros analizė naudojant MEDLINE (PubMed), Google Scholar, UpToDate duomenų bazes. Paieška atlikta naudojant šiuos raktažodžius ir jų derinius anglų kalba: „*left atrial appendage*“, „*left atrial appendage occlusion*“, „*percutaneous left atrial appendage closures*“, „*atrial fibrillation*“, „*oral anticoagulation*“, „*stroke prevention*“, „*bleeding risk*“, „*dual antiplatelet therapy*“. Iš viso atrinkti 77 straipsniai, publikuoti 2000 – 2024 metais.

INDIKACIJOS KAIRIOJO PRIEŠIRDŽIO AUSYTĖS UŽDARIKIŲ IMPLANTAVIMUI

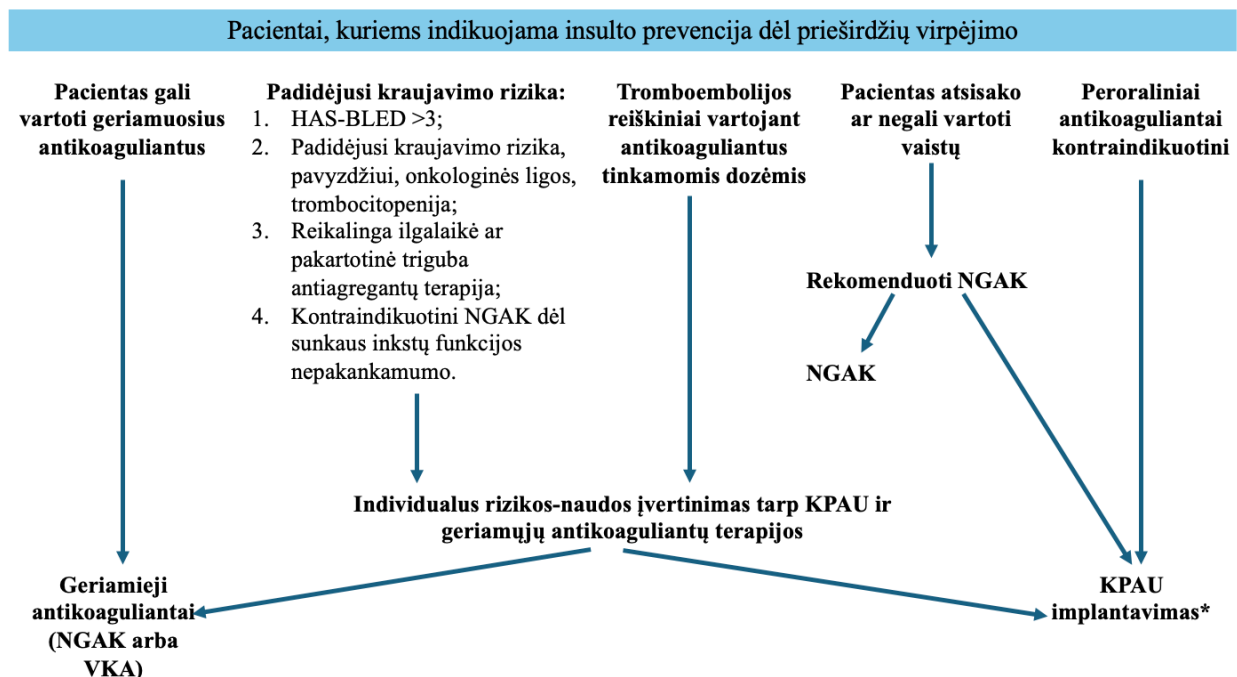
Remiantis Europos perkutaninių kardiovaskulinių intervencijų asociacijos ir Europos širdies ritmo asociacijos ekspertų konsensuso nutarimu (angl. *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions and European Heart Rhythm Association*), KPAU gali būti svarstomi pacientams, kurių CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 vyrams ir ≥ 3 moterims ir kuriems

ilgalaikė peroralinių antikoagulantų terapija yra kontraindikuojama dėl didelės reikšmingo, ypač gyvybei pavojingo ar negalią sukeliančio kraujavimo, rizikos arba sunkaus antikoagulantų netoleravimo (15–17). Pagal Europos kardiologų draugijos rekomendacijas (angl. *The European Society of Cardiology*), KPAU implantavimas yra IIB klasės rekomendacija insulto prevencijai (15). Remiantis 2023 metų Amerikos kardiologijos koledžo, Amerikos širdies asociacijos, Amerikos klinikinės farmacijos koledžo ir Širdies ritmo draugijos (angl. *American College of Cardiology, American Heart Association, American College of Clinical Pharmacy and Heart Rhythm Society*) PV diagnostikos ir valdymo gairėmis, šių uždariklių naudojimas yra IIA klasės rekomendacija, atsižvelgiant į papildomus duomenis apie KPAU saugumą ir veiksmingumą, lyginant su 2019 metų gairėmis, kuriose KPAU implantavimas buvo IIB klasės rekomendacija (18). Šiuo metu nėra aiškūs „absoliučių“ geriamųjų antikoagulantų terapijos kontraindikacijų apibrėžimo PV sergančių pacientų insulto prevencijos srityje, tačiau yra klinikinių būklių, kuomet dauguma gydytojų sutinka, kad ilgalaikis peroralinių antikoagulantų vartojimas turėtų būti neleistinas, pavyzdžiui, anamnezėje buvęs intrakranijinis ar intraspinalinis kraujavimas, smegenų kraujagyslių malformacijos, smegenų navikai, angiodisplazijos, uždegiminės žarnyno ligos su kraujavimo požymiais, pasikartojanti anemija peroralinių antikoagulantų vartojimo metu, hematologinės ligos su padidėjusia kraujavimo rizika, pasikartojantis kraujavimas iš virškinimo trakto, šlapimo takų ar kvėpavimo takų, arba lėtinis inkstų nepakankamumas predializės ar dializės stadijoje. Tokie pacientai yra pagrįstini kandidatai tromboembolijos profilaktikai atliekant KPAU implantavimą (10,16,17,19,20). Tačiau, reikia pabrėžti, kad implantavus KPAU, mažiausiai 2 – 4 savaitėms, priklausomai nuo centro patirties, reikia vartoti nors vieną antiagregantą, o jei pacientas jų vartoti negali, ši procedūra jam kontraindikuotina (17).

Tromboembolijos reiškiniai anamnezėje gydant peroraliniais antikoaguliantais tinkamomis dozėmis (nuo vitamino K nepriklausomų antikoagulantų (NGAK) atveju) ar tarptautiniam normalizuotam santykiui (INR) esant terapinėje normoje (nuo vitamino K priklausomų (VKA) antikoagulantų atveju) gali būti papildoma indikacija KPAU implantavimui (16,17). Taip pat ši procedūra gali būti svarstyta pacientams, kurie negali (pavyzdžiui, turi didelę kritimų riziką), nenori ar tinkamai nesilaiko gydytojų paskirto geriamųjų antikoagulantų vartojimo režimo, ypač esant aukštam CHA₂DS₂VASc balui (16,17,21). Tokius pacientus galima suskirstyti į keturias pagrindines grupes: pirma – pacientas ar jo artimieji negali užtikrinti kasdienio ir reguliaraus vaistų vartojimo, pavyzdžiui, sergant demencija; antra – pacientas gali nesilaikyti vaistų vartojimo režimo dėl aktyvaus gyvenimo būdo ar įtemptos profesijos; trečia – paciento kategoriškas atsisakymas vartoti vaistus; ir ketvirta – pacientas nustoja vartoti peroralinius antikoaguliantus dėl pasireiškusio šalutinio poveikio, pavyzdžiui, nedidelio kraujavimo (17). Remiantis Vokietijos LAARGE registru, 20 proc. atvejų KPAU implantavimas

buvo pacientų pasirinkimas (22). Remiantis ekspertų nuomone, pirmiausia turi būti bandoma išspręsti problemą, kuri sukelia nereguliarų ar visišką vaisto nevartojimą, ir tik nepavykus to padaryti, kairiojo prieširdžio ausytės uždarymas gali būti apsvarstytas kaip gydymo alternatyva (17).

Reikia pabrėžti, kad pacientams, kurie serga PV ir kuriems gali būti taikoma ilgalaikė geriamųjų antikoagulantų terapija, KPAU implantavimas konsensuso sutarimu negali būti siūlomas kaip lygiavertė alternatyva. Tokiems pacientams turi būti skiriama peroralinė antikoagulantų terapija, pirmenybę skiriant ne vitamino K antagonistams geriamiesiems antikoagulantams (10,17). Vienintelė išimtis – pacientai, net ir turintys mažą kraujavimo riziką, griežtai atsisako vaistų, nepaisant išsamaus palankių rezultatų paaiškinimo ir stipresnių NGAK įrodymų gydant PV. Tokiu atveju gali būti sprendžiama dėl KPAU implantavimo, kadangi tai yra saugiau, negu neskirti visiškai jokio gydymo pacientui. Naujausiame ekspertų publikuotame dokumente iškiriamas supaprastintas algoritmas, kurio reikėtų laikytis siekiant apsispręsti dėl uždariklio implantavimo (1 paveikslas) (17). Labai svarbu, kad galutinis sprendimas būtų priimtas kartu su pacientu, išklausant jo nuomonę, kadangi tai turi tiesioginę įtaką jo gyvenimo kokybei (16).



1 paveikslas. Prieširdžių virpėjimo gydymo pasirinkimo algoritmas.

NGAK – ne vitamino K antagonistai geriamieji antikoagulantai; VKA – vitamino K antagonistai; KPAU – kairiojo prieširdžio ausytės uždarikliai.

*Esant griežtai antiagregantų terapijos kontraindikacijai, pacientui negali būti taikomas KPAU implantavimas.

Absoliučios kontraindikacijos KPAU implantavimo procedūrai yra padidėjęs jautrumas ar alergija bet kuriai uždariklio sudedamajai daliai, aktyvi infekcija ar sepsis, ir anominės kontraindikacijos, įskaitant kairiojo prieširdžio ausytės formą ar dydį, pavyzdžiui, ausytės gylis yra žymiai trumpesnis nei ausytės angos plotis, arba yra anominė kontraindikacija atlikti transseptalinę punkciją (yra prieširdžių pertvaros defektas ar anksčiau implantuotas atviros ovaliosios angos uždariklis) (11,23). Procedūra kontraindikuotina ir tuo atveju, jei pacientai turi ilgalaikių ar visą gyvenimą trunkančių geriamųjų antikoagulantų terapijos indikacijų – anamnezėje buvusi plaučių embolija, giliųjų venų trombozė, protezuotas vožtuvas (11). Kairiojo prieširdžio ausytėje esantis trombas yra santykinė kontraindikacija, tačiau išskirtiniais klinikiniais atvejais KPAU implantavimas yra galimas, jei procedūra atlieka patyrę specialistai (23,24).

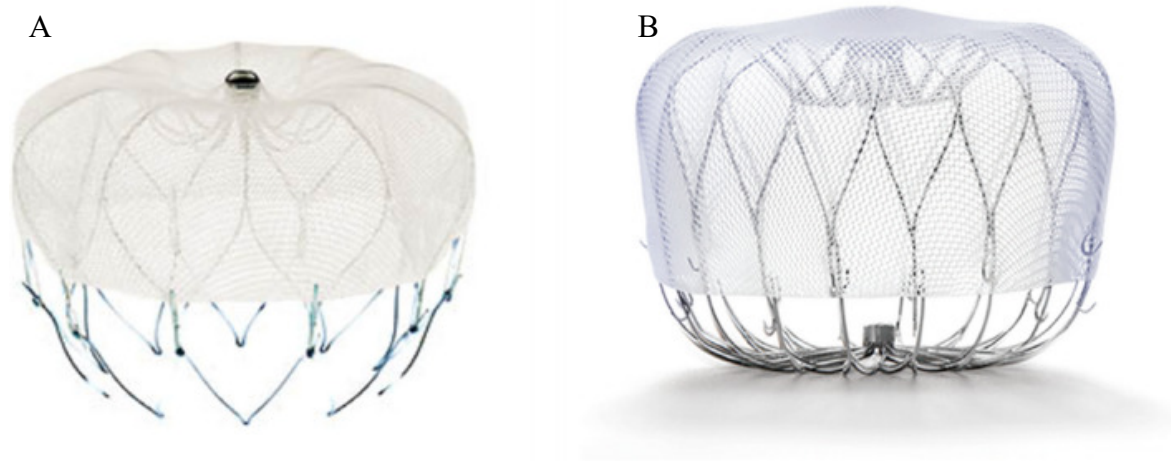
UŽDARIKLIAI

Reikalavimai idealiam KPAU, remiantis Europos perkutaninių kardiovaskulinių intervencijų asociacijos ir Europos širdies ritmo asociacijos ekspertų konsensuso nutarimu, yra šie: paprastumas naudoti – uždariklio pritaikomumas prie daugybės kairiojo prieširdžio ausytės anatomijų; saugumas – mažas procedūrinių komplikacijų, uždariklio trombų dažnis; veiksmingumas – visiškas kairiojo prieširdžio ausytės pašalinimas iš cirkuliacijos, insulto dažnio sumažinimas. KPAU pasirinkimas daugiausiai priklauso nuo operatoriaus patirties ir šalies rinkoje prieinamų uždariklių, tačiau dėl kai kurių ausytės anatomijų gali prireikti pasirinkti konkrečius uždariklius (17).

PLAATO. 2001 metais vokiečių gydytojas Horst Sievert pirmą kartą atliko perkutaninį kairiosios ausytės prieširdžio uždarymą, naudojant PLAATO (angl. *Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion*) uždariklį (Appriva Medical, Sunnyvale, CA, JAV). Uždariklis turėjo savaime išsiplečiantį metalinį karkasą, pagamintą iš nitinolio, padengtą netrombogeniniu politetrafluoretilenu. Galimi dydžiai buvo nuo 15 mm iki 32 mm (25). Nepaisant teigiamų pradinių rezultatų, uždariklis 2006 metais buvo pašalintas iš rinkos dėl didelės su procedūra susijusių komplikacijų ir liekamųjų šuntų rizikos (12,25).

WATCHMAN IR WATCHMAN FLX (2 paveikslas). 2002 m. rugpjūčio 12 d. Europoje pirmą kartą buvo implantuotas WATCHMAN uždariklis (13). Nors ir rinkoje nebeprieinamas, originalus 2015 metais Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) maisto ir vaistų administracijos (angl. *U.S. Food and Drug Administration, FDA*) patvirtintas WATCHMAN prietaisas (Boston Scientific, Natick, MA, JAV), kartais vadinamas WATCHMAN 2.5, yra savaime išsiplečiantis uždariklis, sudarytas iš 10 nitinolio rėmo statramsčių, apgaubtų pralaidžia polietileno tereftalato membrana. Ši membrana buvo sukurta siekiant užkirsti kelią trombų embolizacijai iš kairiojo

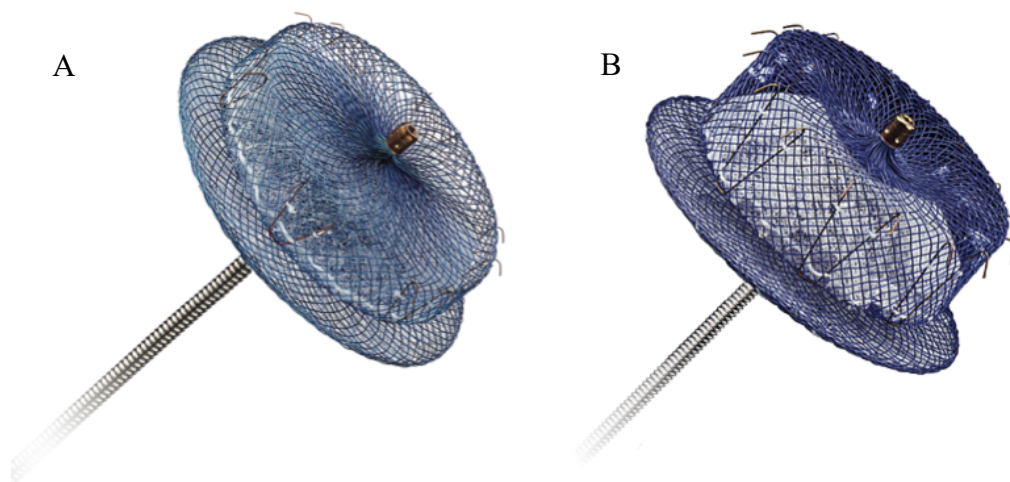
prieširdžio ausytės bei skatinti endotelizaciją (14). Uždariklis gali būti 21 mm, 24 mm, 27 mm, 30 mm ir 33 mm dydžių (11). Pasirinktas prietaisas turi būti 8 – 20 proc. didesnis nei kairiojo prieširdžio ausytės korpusas tam, kad būtų užtikrintas jo stabilumas. Prietaiso ilgis yra maždaug lygus jo pločiui (13). Atviras distalinis uždariklio galas fiksuojamas dešimčia viena eile išdėstytų fiksatorių („inkarų“), kurie įsitvirtina kairiojo prieširdžio ausytės trabekulose (11,13). Uždariklis procedūros metu yra pritvirtintas prie įvedimo sistemos, kurios pagalba galima pakoreguoti prietaiso lokalizaciją ausytėje, jei, pavyzdžiui, implanto vieta yra per giliai, taip pat galima prietaisą pašalinti, jei reikalingas kitas dydis (11,14). WATCHMAN FLX uždariklis yra naujos kartos dabar naudojamas WATCHMAN prietaisas (14). Šis perkurtas tęsinys yra visiškai pašalinamas ir repozicionuojamas (13). Jis sudarytas iš 18 statramsčių (lyginant su 10 statramsčių WATCHMAN 2.5 uždariklyje), yra 10 – 20 proc. trumpesnis ir turi uždara distalinį galą (lyginant su atviru distaliniu galu pirmos kartos WATCHMAN uždariklyje) (11,13,26). Trumpesnis uždariklis ir netrauminis uždaras galas sumažina perforacijos ir širdies tamponados riziką. Statramsčių skaičiaus padidinimas užtikrina geresnę fiksaciją prie audinių ir radialinį stiprumą, o dvejomis eilėmis išdėstyti „inkarai“ sumažina uždariklio embolizacijos riziką (14). WATCHMAN FLX uždariklis taip pat turi platesnį dydžių diapazoną (20 – 35 mm), todėl atsiranda galimybė pritaikyti daugiau skirtingų kairiosios prieširdžio ausytės anatomijų (13). 2019 metais kovo mėnesį prietaisas buvo pažymėtas CE (pranc. *Conformité Européenne*) ženklu pardavimui Europos ekonominėje erdvėje, o 2020 metų liepą buvo patvirtintas FDA po gautų rezultatų iš PINNACLE FLX tyrimo (14).



2 paveikslas. A – WATCHMAN 2.5 uždariklis; B – WATCHMAN FLX uždariklis (13).

AMPLATZER Cardiac Plug (ACP) ir Amulet (3 paveikslas). ACP (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, JAV) yra savaime išsiplečiantis, dviejų diskų uždariklis, sudarytas iš nitanolio tinklelio su poliesterio audiniu. Uždariklio ilgis yra trumpesnis už skersmenį, todėl jį galima naudoti esant trumpesnei kairiojo prieširdžio ausytės anatomijai. Amulet yra naujausios kartos

ACP uždariklis. Dizainas pagrįstas ACP uždarikliu, tačiau turi patobulinimų, kurie palengvina implantavimą ir sumažina periprocedūrinių komplikacijų riziką (13). Galimi aštuoni skirtingi Amulet uždariklio dydžiai nuo 16 mm iki 34 mm (11). Ilgalaikiai pirmosios ir antrosios kartos AMPLATZER prietaisų klinikiniai rezultatai buvo panašūs saugumo, veiksmingumo ir klinikinės naudos požiūriu (27). Tiek ACP 2008 metais, tiek Amulet 2013 metais gavo CE patvirtinimo ženklą (13). FDA patvirtino Amulet uždariklį 2021 metų rugpjūtį, remiantis Amulet IDE (angl. *Amplatzer Amulet Left Atrial Appendage Occluder Versus Watchman Device for Stroke Prophylaxis*) tyrimo rezultatais (14).



3 paveikslas. A – AMPLATZER cardiac plug uždariklis; B – AMPLATZER Amulet uždariklis (28).

Occlutech (Occlutech International AB, Helsingborg, Švedija) yra savaime išsiplečiantis kūgio formos tinklelį primenantis uždariklis, pagamintas iš nitinolio, distaliniame gale turintis uždaras kilpas, kuriomis tvirtinasi prie kairiojo prieširdžio ausytės (11,29). Jo paviršius yra padengtas poliuretano danga, skatinančia sandarumą ir endotelizaciją (11). Dydis varijuoja nuo 15 mm iki 39 mm (12). 2016 metais Occlutech uždariklis gavo CE patvirtinimo ženklą. FDA jis nėra patvirtintas (11).

Lambre kairiojo prieširdžio ausytės uždarymo sistema (Lifetech Scientific Co, Ltd, Shenzhen, Kinija) yra sudaryta iš distalinio savaime išsiplečiančio skėčio ir proksimalinio disko (4 paveikslas) (11,14). Distaliniame skėtyje, sudarytame iš nitinolio tinklelio, padengto polietileno tereftalato membrana, yra aštuoni maži kabliukai, skirti prisitvirtinti prie kairiojo prieširdžio ausytės sienelės, ir aštuoni U formos galai, skirti uždariklį stabilizuoti prie raumenų trabekulių (14). Sistemineje 10 klinikinių tyrimų apžvalgoje stebimas su uždarikliu susijusios trombozės dažnis buvo 0,7 proc. atvejų iki 12 mėnesių. Mažas šios komplikacijos dažnis buvo siejamas su proksimaliniu disku, uždarančiu kairiojo prieširdžio ausytės žiotis, taip sumažinant su liekamuoju

nutekėjimu susijusį trombogeniškumą (30). Galimi dviejų tipų LAmbre uždarikliai – standartinis ir specialus, naudojamas esant dviskilčiai ar daugiaskilčiai, ekstremaliai didelei ar mažai kairiojo prieširdžio ausytei. 2016 metais LAmbre uždariklis gavo CE patvirtinimo ženklą (11). 2022 metais „Lifetech“ gavo FDA leidimą atlikti atsitiktinių imčių daugiacentrį tyrimą, kuriame bus lyginamas LAmbre saugumas ir veiksmingumas su peroraliniais antikoagulantais. Numatoma, kad į tyrimą bus įtraukta daugiau nei 3000 pacientų, kuriems bus atlikta daugiau nei 1500 implantavimo procedūrų (14).



4 paveikslas. LAmbre kairiojo prieširdžio ausytės uždarymo sistema (31).

Ultraseal - savaime išsiplečiantis uždariklis (Cardia Inc, Eagan, MN, JAV), kurį sudaro dvi dalys: distalinė dalis, skirta įsitvirtinti kairiojo prieširdžio ausytėje, ir proksimalinis diskas, skirtas kairiojo prieširdžio ausytės uždarymui (11). Šios dalys tarpusavyje yra sujungtos lanksčia jungtimi, leidžiančia lengviau orientuoti diską ties kairiojo prieširdžio ausytės žiotimis. Uždariklis turi 12 jį stabilizuojančių kabliukų (17). Galimi 9 distalinės dalies dydžiai nuo 16 mm iki 32 mm (paprastai rekomenduojama, kad ji būtų didesnė 25 – 33 proc. už kairiojo prieširdžio ausytę). Proksimalinis diskas yra 6 mm didesnis už distalinę dalį ir yra padengtas polivinilacetato putomis (11). Ultraseal uždariklis gavo CE patvirtinimo ženklą 2016 metais. FDA jo nėra patvirtinusi (17).

ĮRODYMAI

Dviejuose pagrindiniuose klinikiniuose atsitiktinių imčių tyrimuose KPAU implantavimo procedūra buvo lyginama su peroralinių antikoagulantų terapija: PROTECT-AF (angl. *Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation*) ir PREVAIL (angl. *Prospective Randomized Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long-Term Warfarin Therapy*). Abiejuose tyrimuose buvo lyginamas WATCHMAN uždariklis ir varfarinas

pacientams, sergantiems nevožtuviniu PV (32,33). Tiek PROTECT-AF, tiek PREVAIL tyrimai parodė, kad atitinkamai 12 ir 18 mėnesių laikotarpiu KPAU implantavimo strategijos veiksmingumas išeminio insulto prevencijos srityje nėra prastesnis nei ilgalaikis varfarino terapijos veiksmingumas (16,32,33). Dviejų pirmiau minėtų atsitiktinių imčių tyrimų su ilgesniu stebėjimu (5 metai) metaanalizė patvirtino, jog WATCHMAN uždariklis nebuvo prastesnis už varfariną insulto, sisteminės embolijos ir kardiovaskulinės / nepaaiškinamos mirties atžvilgiu. Mirtingumo, hemoraginio insulto ir didelio kraujavimo skirtumai buvo palankūs WATCHMAN uždarikliui. WATCHMAN grupėje išeminio insulto ir sisteminės embolijos atvejų skaičius buvo didesnis, tačiau statistinio reikšmingumo nepasiekė (34). Toliau analizė buvo vykdoma lyginant pacientus, dalyvavusius PROTECT-AF tyrime (n = 542), ir pacientus (n = 460) iš vėlesnio neatsitiktinių imčių registro (angl. *Continued Access Protocol, CAP*), kuriems buvo atliktas WATCHMAN uždariklio implantavimas. Ši analizė parodė, jog labai sumažėjo su procedūromis ar uždarikliu susijusių komplikacijų, pabrėžiant operatoriaus patirties svarbą didinant procedūros saugumą (35). Vėliau sukurtas tarptautinis registras EWOLUTION surinko duomenis apie daugiau nei 1000 pacientų, kuriems buvo atliktas WATCHMAN uždariklio implantavimas: 30,5 proc. pacientų anksčiau buvo patyrę praeinančią išeminį priepuolį / išeminį insultą, 15,1 proc. pacientų anksčiau buvo patyrę hemoraginį insultą, 31,3 proc. pacientų buvo patyrę didelį kraujavimą, ir 73 proc. pacientų peroralinių antikoagulantų terapija buvo pripažinta kaip netinkama. Su procedūra susiję nepageidaujami reiškiniai iki 7 dienų pasireiškė 2,8 proc. pacientų – žymiai mažiau nei PROTECT-AF, PREVAIL ir CAP tyrimuose. Per 1 metus trukusį EWOLUTION stebėjimą, taikant perkutaninę strategiją, mirtingumas buvo 9,8 proc., o išeminio insulto dažnis – 1,1 proc. (santykinė rizika sumažėjo 84 proc. lyginant su ankstesniais duomenimis) (36). Kitas tyrimas (angl. *Post-Approval U.S. Experience With Left Atrial Appendage Closure for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation*), kuriame išnagrinėti 3822 atvejai jau po oficialaus WATCHMAN uždariklio patvirtinimo, atskleidė, jog nors buvo didelė dalis naujų, nepatyrusių operatorių, tačiau procedūros sėkmės dažnis išliko aukštas (95,6 proc.), o komplikacijų dažnis buvo mažas (1,5 proc.) (37).

Kalbant apie AMPLATZER uždariklį, Italijos registras, kuriame buvo įtraukta apie 600 didelės rizikos pacientų ir kuriems buvo atlikta KPAU implantavimas ACP ir Amulet uždarikliais, parodė didelę procedūrų sėkmę ir tinkamą saugumą bei veiksmingumą. Uždariklis sėkmingai implantuotas 95,4 proc. atvejų, o su procedūra susijusių komplikacijų dažnis buvo 6,2 proc. Tik išeminio insulto ir bendras išeminio insulto bei praeinančio smegenų išemijos priepuolio dažnis atitinkamai buvo 1,56 proc. ir 2,9 proc., o tai 66 proc. mažiau, nei tikėtasi (38). Vėlesnis Amulet uždariklio registras, kuriame buvo įtraukta 1088 pacientai (iš jų, 83 proc. turėjo kontraindikacijas vartoti peroralinius antikoagulantus), patvirtino duomenis, gautus iš Italijos registro,

išryškindamas procedūrų sėkmingumą 99 proc. atveju, 2,9 proc. išeminio insulto dažnį per metus ir mažą su uždarikliu susijusios trombozės dažnį (1,7 proc.) (39).

Svarbu atkreipti dėmesį, kad tiek PROTECT-AF, tiek PREVAIL buvo atlikti su pacientais, kuriems nebuvo kontraindikacijų peroralinių antikoagulantų terapijai, o tai šiuo metu yra pagrindinė indikacija KPAU implantavimo procedūrai. Be to, daugumoje kitų tyrimų „kontraindikacija peroraliniams antikoagulantams“ buvo suprantama kaip kontraindikacija VKA, tačiau tokia kontraindikacija nebūtinai neleidžia vartoti NGAK, kurių saugumas yra didesnis. Atsirado poreikis turėti daugiau duomenų, lyginančių NGAK ir KPAU, ypač atsižvelgiant į tai, kad pacientai, turintys labai didelę kraujavimo riziką, pavyzdžiui, jei hemoglobino ar trombocitų kiekis labai mažas arba kuriems yra sunkus inkstų nepakankamumas, buvo pašalinti iš NGAK III fazės tyrimų (16). Siekiant palyginti NGAK ir KPAU procedūrą, inicijuotas daugiacentris, atsitiktinių imčių tyrimas PRAGUE-17 (angl. *Left Atrial Appendage Closure vs. Novel Anticoagulation Agents in Atrial Fibrillation*), kuriame dalyvavo 402 pacientai su didele tromboembolijos ir hemoragijos rizika (vidutinis CHA2DS2VASc 4,7 ir HASBLED 3). Pacientai buvo atsitiktiniu būdu 1:1 paskirstyti į NGAK ir KPAU (naudojami uždarikliai buvo WATCHMAN arba Amulet) grupes. Tyrimas parodė, kad, lyginant su NGAK, intervencinė strategija nėra prastesnė bendrai kardiovaskulinių mirčių, didelių nepageidaujamų kardiovaskulinių / cerebrovaskulinių reiškinių ar didelių kraujavimo reiškinių prevencijai. Neprocedūrinio kliniškai reikšmingo kraujavimo dažnis buvo žymiai mažesnis po KPAU implantavimo, nei vartojant NGAK, tačiau tyrimas buvo nepakankamas siekiant nustatyti insulto dažnio skirtumus tarp jų (40,41). Šiuo metu atliekami trys dideli atsitiktinių imčių tyrimai – CHAMPION-AF, CATALYST ir Occlusion-AF, kuriais siekiama palyginti perkutaninio KPAU ir NGAK veiksmingumą bei saugumą (1 lentelė). Tikimasi, kad šie tyrimai suteiks vertingos informacijos ir padės nustatyti, kuris iš šių gydymo būdų yra efektyvesnis išeminio insulto ir kraujavimo prevencijai (42).

1 lentelė. CHAMPION-AF, CATALYST ir Occlusion-AF tyrimų palyginimas.

Klinikinis tyrimas	Dalyvaujančių pacientų skaičius	Lyginama	Pirminės išeitys
CHAMPION-AF	3000	WATCHMAN FLX ir NGAK	<u>Nėra prastesnis:</u> bendrai insulto, sisteminės embolijos ar kardiovaskulinių mirčių prevencijai

			<u>Pranašesis:</u> didelio kraujavimo arba kliniškai reikšmingo nedidelio kraujavimo prevencijai*
CATALYST	2650	AMPLATZER Amulet ir NGAK	<u>Nėra prastesnis:</u> bendrai išeminio insulto, sisteminės embolijos ar kardiovaskulinių mirčių prevencijai <u>Pranašesis:</u> didelio kraujavimo arba kliniškai reikšmingo nedidelio kraujavimo prevencijai*
Occlusion-AF	750	AMPLATZER Amulet / WATCHMAN ir NGAK	<u>Nėra prastesnis:</u> bendrai insulto, sisteminės embolijos, didelio kraujavimo ir mirtingumo prevencijai

NGAK – ne vitamino K antagonistai geriamieji antikoagulantai.

*Su procedūra nesusijusio.

KPAU IMPLANTAVIMO PROCEDŪRA

Priešprocedūrinė transezofaginė echokardiografija (TEE) yra laikoma aukso vertės standartu ir naudojama tinkamiems kandidatams įvertinti, kairiojo prieširdžio ausytės matmenims bei morfologijai nustatyti, kadangi pacientų, sergančių PV, kairiosios prieširdžio ausytės anatomija yra heterogeninė, įskaitant įvairias jos formas, kaklo ir ilgosios ašies skersmenis bei skilčių skaičių (11,17,26). Svarbiausi elementai, kuriuos reikia nustatyti, yra angos forma bei dydis, nusileidimo zonos plotis, kairiojo prieširdžio ausytės dydis ir, jei įmanoma, skilčių skaičius, forma ir vieta (11,43). Nusileidimo zona yra apibrėžiama kaip vieta, kurioje bus pozicinuotas uždariklis. Jei yra didelis kairiojo prieširdžio ausytės kaklo plotis (daugiau nei 26 mm) arba yra sudėtinga kairiojo prieširdžio ausytės anatomija, reikėtų apsvarstyti papildomą priešprocedūrinį širdies kompiuterinės tomografijos angiografijos (KTA) ar magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimą (11). Šiuo atveju, širdies KTA yra pranašesnė už TEE, kadangi yra neinvazyvi, turi puikią erdvinę skiriamąją gebą, galimi tikslūs matavimai ir taip pat išsamus trimatis (3D) kairiojo prieširdžio ausytės anatomicinis vaizdas (17). Širdies MRT gali būti gera alternatyva KTA pacientams, kurie serga lėtine inkstų liga, siekiant išvengti kontrasto sukkelto inkstų pažeidimo (21). Atsižvelgiant į su kiekvienu uždarikliu susijusius dydžio apribojimus, geras išankstinis procedūros planavimas leidžia išvengti nereikalingo uždarymo procedūros nutraukimo po to, kai pacientui jau buvo atlikta bendroji anestezija (11,44). Jei atliekant priešprocedūrinį vizualizavimą stebimas trombas, tai yra kontraindikacija perkateteriniam kairiojo prieširdžio ausytės uždarymui.

Tokiais atvejais, stebint dalinį tromboplastino laiką, skiriamas gydymas nefrakcionuotu heparinu arba pagal svorį pakoreguotu frakcionuotu heparinu, taip pat galimas ≥ 4 savaičių gydymas VKA arba NGAK. Prieš atliekant kairiojo prieširdžio ausytės uždarymą, būtina pakartoti TEE ar vainikinių arterijų KTA tyrimą, siekiant dokumentuoti trombo išstipimą (17). Taip pat prieš atliekant procedūrą svarbu paklausti paciento apie jautrumą nitinoliui – titano ir nikelio lydiniai, arba bet kuriai kitai medžiagai, kuri yra konkretaus implantuojamo prietaiso dalis. Esant alergijai – procedūra kontraindikuotina (26). Pavyzdžiui, tiek AMPLATZER, tiek WATCHMAN įrenginiai turi nitinolio, o alergija nikeliiui tarp Europos gyventojų pasitaiko nuo 8 iki 19 proc. atvejų suaugusiųjų tarpe (26,45).

Nesant kontraindikacijų, daugumoje centrų procedūra atliekama naudojant TEE, taikant bendrą endotrachėjinę ar vietinę nejautrą. Kai kuriuose centruose procedūra atliekama taikant sedaciją, o vaizdą vizualizuojant tik fluoroskopijos pagalba (26). Intraveninė arba geriamoji antibiotikų profilaktika skiriama vieną kartą prieš procedūrą ir taip pat po jos, o antibiotikas pasirenkamas atsižvelgiant į ligoninės protokolą ir paciento alergijos istoriją. Dažniausiai skiriamas cefalosporinas ar vankomicinas, arba klindamicinas, jei pacientas yra alergiškas penicilinui ar cefalosporinui (17). Procedūrai naudojama *v. femoralis* prieiga, pirmenybę teikiant dešiniajai šlaunikaulio venai (8). Transseptalinė punkcija yra esminis perkutaninės KPAU implantavimo procedūros žingsnis. Pageidautina, kad punkcija būtų atliekama apatinėje-užpakalinėje ovaliosios duobės (lot. *fossa ovalis*) srityje, kadangi kairioji prieširdžio ausytė dažniausiai orientuota anterolateraliai ir aukštyn (12). Į kairiojo prieširdžio ausytę galima patekti naudojant atvirą ovaliąją angą arba prieširdžių pertvaros defektą, jei jie yra, tačiau tik esant palankiai kairiojo prieširdžio ausytės anatominei orientacijai (šoninei arba užpakalinei). Tik atlikus punkciją, į veną iš karto turi būti sušvirkščiamas heparinas. Dažniausiai naudojamas pagal svorį koreguotas nefrakcionuoto heparino boliusas (70-100 TV/kg), kurio tikslinis aktyvumas krešėjimo laikas (ACT) turi būti ≥ 250 sekundžių, siekiant išvengti perkutaninio kateterio ar uždariklio trombozės (17,26). Uždariklio dydis parenkamas remiantis kairiojo prieširdžio ausytės matmenimis – žiočių, kaklelio pločiu, gyliu, naudojant TEE ir kontrastinę vainikinių arterijų angiografiją (11). Svarbu pabrėžti, kad kairiojo prieširdžio ausytės dydis priklauso nuo prieškrūvio ir paciento volelijos būklės. Kadangi prieš procedūrą pacientai nevalgo ir negeria, intraprocedūriniai matavimai gali skirtis nuo priešprocedūrinių vaizdinių matavimų, todėl norint tiksliai išmatuoti kairiojo prieširdžio ausytės dydį esant atitinkamoms tūrio apkrovos sąlygoms ir parinkti tinkamą uždariklio dydį, gali būti svarstomas intraprocedūrinis tūrio padidėjimas naudojant natrio chlorido infuzinio tirpalo boliusą siekiant, kad kairiojo prieširdžio slėgis būtų >12 mmHg (13,46). Tinkamo dydžio uždariklis yra implantuojamas į ausytę, o jo buvimo vieta užtikrinama atliekant TEE ir fluoroskopiją. Galiausiai uždariklis yra išskleidžiamas, o apvalkalas

virš jo sumažina perforacijos riziką (11). Gali būti atliekamas „traukimo“ testas, kurio metu traukiama už uždariklio, siekiant įsitikinti dėl stabilaus prietaiso įsitvirtinimo (11,47). Atliekamas spalvoto doplerio ultragarsas visiško sandarumo patvirtinimui. Po to uždariklis yra atjungiamas nuo jį laikančio kabelio ir atmetamos galimos procedūros komplikacijos, pavyzdžiui, skystis perikarde (11). Procedūra paprastai trunka apie 45 minutes ir dauguma pacientų išleidžiami kitą dieną namo, prieš tai pakartojus TEE siekiant įsitikinti dėl galimo skysčio perikarde ir paskyrus antitrombocitinę terapiją (23,26). Praėjus 6 – 24 savaitėms po procedūros, turi būti atliekama TEE arba širdies KTA siekiant įvertinti dėl su uždarikliu susijusios trombozės ir liekamojo nutekėjimo (17).

ANTITROMBOTINĖ TERAPIJA PO KAIRIOJO PRIEŠIRDŽIO AUSYTĖS UŽDARYMO

Su uždarikliu susijusi trombozė nėra dažnas radinys po KPAU implantavimo procedūros. Naujausių stebėjimų ir atsitiktinių imčių tyrimų duomenimis, jos dažnis svyruoja nuo 1,7 iki 7,2 proc. (16,32,33,36,38,39,41). Ši komplikacija yra susijusi su >4,5 karto padidėjusia insulto ir sisteminės embolizacijos rizika (48). Dažniausiai pasitaikantys trombozę skatinantys veiksniai yra vyresnis amžius, moteriškoji lytis, aukštas CHA₂DS₂VASc balas, kairiojo skilvelio disfunkcija, lėtinė inkstų liga, liekamojo nutekėjimo po implantavimo požymiai, dideli uždarikliai arba gilus prietaiso implantavimas į ausytę (16,48–50). Tiek geriamųjų antikoagulantų, tiek antiagregantų terapija yra susiję su šios komplikacijos rizikos mažėjimu (48). Rekomenduojama antitrombozinę gydymą pradėti pooperaciniu laikotarpiu bent tokiam laikui, kol įvyks prietaiso endotelizacija, kuri gali trukti iki 3 mėnesių (16). Optimalus antitrombozinės terapijos tipas ir gydymo trukmė priklauso nuo klinikinės situacijos ir yra individualizuoti, kadangi vieningo sutarimo tarp ekspertų iki šiol nėra, tačiau strategija be jokių antitrombozinių vaistų nėra rekomenduojama (51).

Po kairiojo prieširdžio ausytės uždarymo procedūros, tiek PROTECT-AF, tiek PREVAIL tyrimų metu pacientai pirmas 45 dienas vartojo varfariną ir aspiriną 75 mg, po to 6 mėnesius taikyta dviguba antitrombocitinė terapija (DAPT) su aspirinu ir klopidogreliu 75 mg ir galiausiai visą gyvenimą tęsiamas gydymas tik aspirinu 325 mg / per parą (52,53). 45 dienų laikotarpyje po implantavimo procedūros, kraujavimo komplikacijos pasireiškė 1,2 proc. pacientų, gydytų geriamųjų antikoagulantų ir aspirino deriniu, o tai reiškia, kad metinis kraujavimo dažnis buvo 10,5 proc. Kitu tyrimo laikotarpiu, kai pacientams buvo skirtas DAPT, 0,6 proc. pacientų pasireiškė kraujavimas (1,6 proc. per metus) (17,34). Penkių metų perspektyvoje, bendra metinė didelio kraujavimo rizika buvo 3,1% (34). Remiantis naujausiu Europos perkutaninių kardiovaskulinių intervencijų asociacijos sutarimu, pacientams, kuriems atliekamas KPAU

implantavimas ir kurie neturi kontraindikacijų peroralinių antikoagulantų terapijai dėl didelės kraujavimo rizikos, gali būti svarstomas geriamųjų antikoagulantų vartojimo režimas skiriant NGAK vietoj varfarino (17,54,55). Apskritai, toks vaistų režimas yra įmanomas pacientams, kurie neturi didelės kraujavimo rizikos, tačiau yra susijęs su gana didele kraujavimo reiškinų rizika (17).

Remiantis dabartinėmis gairėmis, dauguma kairiojo prieširdžio ausytės uždarymo intervencijų atliekamos pacientams, kuriems ilgalaikė peroralinių antikoagulantų terapija vartojant NGAK ar VKA yra kontraindikuojama (15,17). Šiai pacientų populiacijai iki šiol nėra paskelbta jokių atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų, todėl insulto profilaktika yra ypač sudėtinga ir iki galo neaiški (17). Tokiems pacientams siūloma taikyti DAPT 3 – 6 mėnesiams, trukmę daugiausiai grindžiant asmenine gydytojo samprata (16,17). Priklausomai nuo uždariklio tipo, galimi skirtingi vaistų skyrimo protokolai (2 lentelė) (15). Atliekant stebėjimą po implantavimo, liekamojo nutekėjimo požymių (galimas mažas liekamasis šuntas < 5 mm) ir prietaiso trombozės nebuvimas perstemplinės echokardiografijos metu gali būti naudingi požymiai siekiant nutraukti vieną antritrombocitinį vaistą, kitas antitrombocitinis vaistas paprastai turi būti vartojamas neribotą laiką, tačiau svarbu įvertinti aspirino sukeliama kraujavimo riziką, todėl kitų autorių duomenimis, aspirinas turėtų būti tęsiamas ne ilgiau nei 6 – 12 mėnesių po procedūros, nebent yra specifinių indikacijų tolimesniam gydymui (17,56). Kai kuriuose tyrimuose pastebėtas mažesnis AMPLATZER prietaisų trombogeniškumas leidžia išvengti geriamųjų antikoagulantų terapijos ir skirti tik dvigubą antritrombocitinį gydymą (38,39,57). Didelis pacientų, gydytų AMPLATZER Amulet uždarikliu, registras parodė, kad tiems, kurie po implantavimo procedūros vartojo DAPT arba vien aspiriną, esant didelei kraujavimo rizikai, su uždarikliu susijusios trombozės dažnis nebuvo didesnis nei grupėje, kurioje skirtas NGAK (39). Kita vertus, nėra atsitiktinių imčių tyrimų, kurie įrodytų, kad vienguba antitrombocitinė terapija yra tokia pati veiksminga kaip DAPT išeminių reiškinų ir su uždarikliu susijusios trombozės prevencijos požiūriu, tačiau pacientams, po implantacijos gydytiems DAPT, yra tikėtina didesnė kraujavimo rizika, palyginti su vienguba antitrombocitine terapija, todėl optimali antitrombocitų terapijos po KPAU implantavimo trukmė ir tipas išlieka diskusijų objektu (16,58).

2 lentelė. Antitrombozinis gydymas KPAU implantavimo metu ir po jo.

Prietaisas/ pacientas	Heparinas (ACT ≥250)	Aspirinas	Peroraliniai antikoagulantai	Klopidogrelis
WATCHMAN / maža kraujavimo rizika	Prieš arba iškart po transseptalinės punkcijos	Jei pacientas prieš tai nevartojo aspirino, prieš procedūrą skirti 300 – 500 mg, tęsti 75 – 325 mg per parą neribotą laiką	Po procedūros skiriamas varfarinas, palaikant INR 2-3 ribose, iki 45 dienų arba tęsti tol, kol TEE bus dokumentuota tinkama ausytės okliuzija. Galima alternatyva – NGAK	Nutraukus peroralinius antikoagulantus, pradėti skirti 75 mg per parą, tęsti iki 6 mėnesių po procedūros
WATCHMAN / didelė kraujavimo rizika	Prieš arba iškart po transseptalinės punkcijos	Jei pacientas prieš tai nevartojo aspirino, prieš procedūrą skirti 300 – 500 mg, tęsti 75 – 325 mg per parą neribotą laiką	Negalimi	Jei pacientas prieš tai nevartojo klopidogrelis, skirti 300 – 600 mg prieš procedūrą, tęsti 75 mg per parą 1 – 6 mėnesius, stebint dėl tinkamos ausytės okliuzijos ir su uždarikliu susijusios trombozės nebuvimo
ACP / Amulet	Prieš arba iškart po transseptalinės punkcijos	Jei pacientas prieš tai nevartojo aspirino, prieš procedūrą skirti 300 – 500 mg, tęsti 75 – 325 mg per parą neribotą laiką	Negalimi	Jei pacientas prieš tai nevartojo klopidogrelis, skirti 300 – 600 mg prieš procedūrą, tęsti 75 mg per parą 1 – 6 mėnesius, stebint dėl tinkamos ausytės okliuzijos ir su uždarikliu susijusios trombozės nebuvimo

ACP – AMPLATZER Cardiac Plug; ACT – aktyvintas krešėjimo laikas; INR – tarptautinis normalizuotas santykis; TEE – transezofaginė echokardiografija; NGAK – ne vitamino K antagonistai geriamieji antikoagulantai.

Praėjus 1 – 6 mėnesiams po procedūros, turi būti atlikta TEE dėl su uždarikliu susijusios trombozės ir liekamojo nutekėjimo. Pacientams, kuriems nustatyta su uždarikliu susijusi trombozė, optimalus antitrombozinis gydymas nėra iki galo aiškus (26). Gydymo galimybės apima vieną iš šių antikoagulantų, kurie gali būti derinami su aspirinu: NGAK (pavyzdžiui, apiksabanas ar rivaroksabanas, vengti dabigatrano) 8 – 12 savaičių, varfarinas (tikslinis INR 2 – 3) 8 – 12 savaičių arba mažos molekulinės masės heparinas (MMMH) nuo 2 iki 4 savaičių (59). Deja, viena iš problemų, susijusių su ant uždariklio susidariusiu trombu, yra ta, kad pacientams, kuriems yra kontraindikacijų vartoti geriamuosius antikoagulantus, gydymo galimybės yra gana menkos. Tokiems pacientams sprendimas turėtų būti grindžiamas daugiadisciplininiu individualiu išemijos ir kraujavimo pusiausvyros įvertinimu (60). Po ausytės uždariklio implantavimo, taip pat svarbu patikrinti, ar nėra liekamojo ryšio tarp kairiojo prieširdžio ir jo ausytės (26). Atliekant TEE, bet kokio laipsnio liekamasis nutekėjimas pasireiškia maždaug 30 – 40 proc. pacientų po KPAU implantavimo procedūros praėjus 12 mėnesių, o atliekant širdies kompiuterinę tomografiją, dažnis gali siekti net 50 – 60 proc. atvejų (61,62). Anksčiau buvo manoma, kad mažesnis nei 5 mm liekamasis nutekėjimas turi mažai klinikinės reikšmės, o didesnis nei 5 mm yra indikacija toliau tęsti antitrombozinį gydymą ir / arba atlikti papildomą endovaskulinę procedūrą liekamojo šunto uždarymui (26). Kita vertus, naujais duomenys rodo, kad nedidelis liekamasis nutekėjimas (<5mm) yra susijęs su nedideliu, bet statistiškai reikšmingu insulto / trumpalaikio išemijos priepuolio / sisteminės embolizacijos rizikos padidėjimu po 1 metų (63). Reikšmingų statistinių skirtumų, susijusių su nepageidaujama klinikiniais reiškiniais tarp pacientų, kurių liekamasis šuntas buvo >5mm, ir tarp tų, kurių liekamasis šuntas <5mm arba jo išvis nėra, nebuvo stebima, tačiau taip gali būti dėl to, jog pacientų, turėjusių didelį liekamąjį šuntą, tyrime dalyvavo nedaug ir dauguma jų vartojo peroralinius antikoagulantus (8,63). Dėl klinikinių tyrimų stokos, iki šiol nėra aišku, kaip turėtų būti elgiamasi nustačius liekamąjį nutekėjimą, todėl sprendimą dėl peroralinių antikoagulantų vartojimo ar pakartotinės okliuzijos gydytojas turi priimti savo nuožiūra (17).

KAIRIOJO PRIEŠIRDŽIO AUSYTĖS UŽDARYMO KOMPLIKACIJOS

Kairiojo prieširdžio ausytės uždarymo komplikacijos dažniausiai yra susijusios su uždariklio implantavimu ir atsiranda periprocedūrinio laikotarpio, pavyzdžiui, prietaiso embolizacija, trombozė, lūžis, infekcija ar perforacija (64,65). Taip pat komplikacijos gali būti

susijusios su antitrombotine terapija ar kraujagysline prieiga, ir nors jos yra dažnos, tačiau yra būdingos ne tik KPAU implantavimo procedūrai (13). Nors atsitiktinių imčių tyrime PROTECT-AF buvo įrodyta, kad KPAU implantavimas nebuvo prastesnė strategija nei varfarinas, siekiant išvengti insulto / sisteminės embolijos / kardiovaskulinės mirties, tačiau komplikacijų, tokių kaip perikardo tamponada ar procedūros metu dėl oro embolijos įvykęs insultas, rizika buvo žymiai didesnė. Siekiant geriau įvertinti procedūros veiksmingumą ir saugumą, WATCHMAN uždariklis toliau buvo tiriamas pasitelkus CAP registrą, kuriame dalyvavo patyrę operatoriai, dalyvavę ir PROTECT-AF tyrime. CAP registro duomenys patvirtino didesnę procedūros sėkmės rodiklį (atitinkamai 95 proc. palyginti su 88 proc.) ir reikšmingą komplikacijų sumažėjimą lyginant su PROTECT-AF tyrimu (atitinkamai 3,7 proc. palyginti su 7,7 proc.) (35). Šie rezultatai parodė, kad perkutaninė KPAU implantavimo procedūra tapo gerokai saugesnė dėl dažno implantavimų atlikimo ir didesnės operatorių patirties, todėl smarkiai sumažėjo pagrindinių procedūrinių komplikacijų (mirties, insulto, širdies tamponados, prietaiso embolizacijos) dažnis (8,66). Svarbu atkreipti dėmesį, jog moterims po procedūros yra didesnė nepageidaujamų reiškinių ligoninėje rizika. *National Cardiovascular Data LAAO* registro (NCDR-LAAO) duomenimis, 2016 – 2017 metais 49 000 pacientų (iš jų 41 proc. moterų) buvo atlikta KPAU implantavimo procedūra. Buvo pastebėta, kad moterys dažniau nei vyrai patyrė nepageidaujamus reiškinius, tarp jų perikardo efuziją, dėl kurios reikėjo drenuoti, ar didelį kraujavimą. Be to, moterys dažniau nei vyrai ligoninėje praleisdavo daugiau nei 1 dieną, buvo stebimas ir didesnis mirtingumas jų tarpe. Šiame tyrime dalyvavusios moterys buvo vyresnės nei vyrai, tačiau rečiau sirgo cukriniu diabetu ir širdies nepakankamumu (67). Remiantis *Nationwide Inpatient Sample* duomenų baze, tarp 14000 pacientų, 30 dienų pakartotinė hospitalizacija buvo 9,4 proc. atvejų, o svarbiausi rizikos veiksniai – piktnaudžiavimas narkotinėmis medžiagomis ir anemija (68).

Perikardo efuzija. Tai dažniausia reikšminga šios procedūros komplikacija (8). Bėgant laikui, šios komplikacijos dažnis reikšmingai sumažėjo dėl didesnės operatorių patirties implantuojant uždariklį (26). Anksčiau atliktame WATCHMAN uždariklių PROTECT-AF tyrime intervencijos reikalaujančios perikardo efuzijos / tamponados dažnis siekė 4,3 proc., vis dėlto, bendras kelių WATCHMAN klinikinių tyrimų ir registrų širdies tamponados dažnis buvo ~ 1,3 proc. (37). Naudojant AMPLATZER Cardiac Plug (ACP) uždariklį, šios komplikacijos dažnis svyravo nuo 1,9 proc. iki 3,7 proc. atvejų (8). Amulet IDE atsitiktinių imčių tyrime, kuriame dalyvavo 1878 pacientai, efuzijos dažnis siekė 2,4 proc. implantavus Amulet uždariklį ir 1,2 proc. naudojant WATCHMAN uždariklį. Nors komplikacijos dažnis su Amulet uždarikliu buvo didesnis, tačiau visiems pacientams efuzija išnyko be pasekmių, nė vienam pacientui nereikėjo skubios operacijos, nebuvo fiksuota mirties atvejų (69). Naudojant naujausią WATCHMAN FLX uždariklį, perikardo tamponada pasitaikė 1,0 proc. pacientų (70). Remiantis NCDR-LAAO

registro ataskaita, iš 65355 pacientų, 881 pacientui (1,35 proc.) pasireiškė intervencijos reikalaujanti perikardo efuzija. Perkutaninis drenažas buvo atlikas 771 pacientui (1,18 proc.), o širdies operacija – 177 pacientams (0,27 proc.). 669 pacientams (1,02 proc.) pasireiškė intervencijos nereikalaujanti perikardo efuzija. Ataskaitos duomenimis, vyresnis amžius, moteriška lytis, normali kairiojo skilvelio funkcija, paroksizminis prieširdžių virpėjimas, mažesnis serumo albumino kiekis, ankstesnis kliniškai reikšmingas kraujavimas ir priešprocedūrinė dviguba antitrombocitinė terapija buvo klinikiniai kintamieji, kurie buvo nepriklausomai susiję su perikardo efuzija, reikalaujančia intervencijos. Sinusinis ritmas procedūros metu, jokios įvedimo sistemos nenaudojimas arba kelių įvedimo sistemų naudojimas, vidutinė sedacija vietoj bendrosios anestezijos buvo procedūrinės ypatybės, nepriklausomai susijusios su intervencijos reikalaujančia perikardo efuzija. Naudotų įrenginių skaičius ir didžiausias bandytas įrenginio dydis nebuvo susiję su šia komplikacija (71). Dauguma efuzijų atsiranda per 24 valandas po kairiojo prieširdžio ausytės uždarymo (35). Kadangi kairysis prieširdis ir jo ausytė yra plonasiene, manipuluojant transseptaline įranga, didelio skersmens prietaisais, pakartotinai fiksuojant / perkeliant uždariklį, siena gali būti traumuojama, taip sukeldama šią komplikaciją (8,26). Siekiant sumažinti perikardo efuzijos / tamponados pasireiškimą, visas transseptalines punkcijas rekomenduojama atlikti naudojant TEE ar intrakardinę echokardiografiją. Labai svarbus ankstyvas šios komplikacijos aptikimas, greitas hemodinamikos stabilizavimas ir perkutaninė perikardiocentezė. Esant akivaizdžiai perforacijai, nedelsiant turi būti apsvarstyta skubios operacijos galimybė. Esant aktyviam perikardiniam kraujavimui, reikėtų pagalvoti apie autotransfuziją, siekiant sumažinti kraujo netekimą ir perpylimo poreikį. Po perikardiocentezės, paprastai 1 – 2 dienoms paliekamas drenažo kateteris. Šiam laikotarpiui galima skirti kolchiciną, norint sumažinti uždegimą. Jei perforacija labai didelė ir kraujavimas intensyvus, antikoaguliacija turi būti nutraukta. Jei kraujavimas mažesnis ir nesukelia sunkių hemodinaminių sutrikimų, heparino nutraukimas nebūtinai, kadangi tai lemtų kraujo sukrešėjimą perikarde, kurio nebūtų įmanoma pilnai pašalinti drenažo kateterio pagalba (8).

Periprocedūrinis insultas. Tai reta (<0,5 proc.) ir dažniausiai išvengiama komplikacija, paprastai atsirandanti per pirmas 24 valandas po procedūros (8). NCDR-LAAO registro duomenimis, išeminis insultas užfiksuotas 0,12 proc., o hemoraginis insultas – 0,01 proc. pacientų (72). Dauguma atvejų yra susiję su oro embolija dėl netinkamo prietaiso paruošimo, tačiau gali atsirasti ir dėl kairiojo prieširdžio ausytėje jau esančio trombo tromboembolijos arba dėl naujai ant uždariklio susidariusio trombo (8,26). Oro embolija smegenų kraujotakoje gali sukelti trumpalaikį išeminį priepuolį arba insultą, kuris gali būti neatpažintas, jei pacientui taikoma bendroji nejautra. Jei tuo pačiu metu įvyko ir koronarinė oro embolija, laikinas ST segmento pakilimas gali būti užuomina apie periprocedūrinį insultą (8). PROTECT-AF tyrimo metu, oro

embolija sukėlė insultą 0,9 proc. pacientų, kita vertus, naujesniuose tyrimuose, patobulėjus procedūros technikai ir atsiradus daugiau patirties ruošiant bei implantuojant prietaisą, klinikinė oro embolija yra labai reta (35). Atsiradus oro embolijai, bendroji anestezija ir endotrachėjinė intubacija su teigiamu krūtinės ląstos slėgiu ir kairiojo prieširdžio slėgio palaikymas >10 mmHg gali apsaugoti nuo periprocedūrinio insulto atsiradimo (8). Jei nustatomas trombas, papildomai turi būti skiriamas heparinas ir apsvairstoma galimybė trombą aspiruoti. Po trombo radimo, procedūra turi būti baigta operatyviai, paliekant uždariklį, jei jis jau yra implantuotas į kairiojo prieširdžio ausytę, arba pašalinant jį, jei uždariklis dar tebėra kairiajame prieširdyje (8,26). Pacientui pabodus po bendrosios anestezijos, turi būti atliktas išsamus neurologinis įvertinimas, o esant kliniškai ar angiografiškai dokumentuotam neurologiniam deficitui, turi būti apsvairstyta trombolizė ūminiam insultui gydyti (26).

Uždariklio embolizacija. Tai reta, bet sunki komplikacija (26). Klinikiniuose tyrimuose, kuriuose buvo naudotas senas WATCHMAN 2.5 uždariklis, šios komplikacijos dažnis buvo 0,24 proc., o remiantis realios praktikos NCDR-LAAO registru, stebimas dažnis buvo dar mažesnis – 0,07 proc. (37,72). Embolizacija gali įvykti dėl per mažo uždariklio dydžio parinkimo ar dėl per daug proksimalaus implantavimo. Dauguma embolizacijų yra kliniškai tylios, tačiau gali pasitaikyti palpitacijos, širdies nepakankamumas, hipotenzija ar širdies sustojimas (8). Sisteminėje literatūros apžvalgoje iš 20 tyrimų, prietaiso embolizacija 69 proc. atvejų buvo stebima ūmiu ar periprocedūrinio laikotarpiu, o 31 proc. atvejų buvo pastebėta vėlai, praėjus 1 – 7 mėnesiams po KPAU implantavimo procedūros. 43 proc. atvejų uždarikliai buvo randami kairiajame skilvelyje, 43 proc. atvejų aortoje, ir 14 proc. kairiajame prieširdyje (8,73). Įvykus šiai komplikacijai, nedelsiant reikia įvertinti hemodinamiką ir pradėti gydymą. Pirmiausia turi būti nustatyta uždariklio embolizacijos vieta (8). Optimali pirmo pasirinkimo gydymo strategija yra perkutaninis pašalinimas, jei tai yra neįmanoma, tuomet reikalinga chirurginė intervencija (26). Jei prietaisas vis dar kairiajame prieširdyje, svarbu mėginti jį stabilizuoti mitralinio įtekėjimo vietoje įvedant „Pigtail“ tipo kateterį, siekiant išvengti embolizacijos į kairįjį skilvelį. Jei uždariklis pakliūna į kairįjį skilvelį arba įstringa mitralinio vožtuvo aparate, reikalinga skubi operacija siekiant išvengti sunkaus hemodinamikos sutrikimo (8,74). Jei uždariklis pakliūna į aortą, galimas jo ištraukimas per šlaunies arteriją (74).

Uždariklio sukelta erozija. Vėlyva kairiojo prieširdžio ausytės ar plaučių arterijos erozija yra labai reta (mažiau nei 1 proc. pacientų), tačiau dažnai pražūtinga komplikacija, pasireiškianti širdies tamponada arba mirtimi, įvykusia nuo kelių savaičių iki kelių mėnesių po implantavimo (26,75). Skirtingai nuo ankstyvosios perikardo efuzijos, kurią sukelia tiesioginis prieširdžio su Traumavimas implantuojant uždariklį, eroziją ir vėlyvąją perikardo efuziją greičiausiai sukelia uždariklio sukeliamas nuolatinis vietinis spaudimas į aplinkines struktūras. Manoma, kad erozijos

tikimybė didesnė esant per dideliam prietaisui ir / arba plaučių arterijai esant labai arti kairiojo prieširdžio ausytės (75). TEE atlikimas po procedūros stebint dėl naujai atsiradusios perikardo efuzijos gali padėti anksti aptikti šią komplikaciją (26). Atsiradus širdies tamponadai, svarbus skubus įvertinimas ir gydymas. Jei kraujavimas išlieka, gali prireikti chirurginės hemostazės (75). Širdies kompiuterinė tomografija gali padėti nustatyti kraujavimo šaltinį (76).

Kraujagyslinės komplikacijos. Dauguma periprocedūrinių komplikacijų yra kraujagyslinės, atsiradusios dėl *v. femoralis* punkcijos, pavyzdžiui, kraujavimas punkcijos vietoje, hematoma, arterioveninė fistulė, pseudoaneurizma, giliųjų venų trombozė ar infekcija. Tokių komplikacijų pasitaiko retai naudojant naujas technikas pasiekti šlaunies veną ir sustabdyti kraujavimą po procedūros (26,75). Komplikacijų, kurios atsiranda transseptalinės punkcijos metu, pavyzdžiui, širdies tamponados ar aortos perforacijos, dažnis gali būti sumažintas punkciją atliekant UG kontrolėje (75). Remiantis 1017 ausytės uždarymo atvejų metaanalize, komplikacijos dėl *v. femoralis* punkcijos pasireiškė 8,6 proc. pacientų ir buvo dažniausiai pasitaikantis nepageidaujamas reiškinys (77). Kita vertus, remiantis NCDR-LAAO registru, tarp 38158 pacientų, kuriems buvo atlikta KPAU implantavimo procedūra, didelės kraujagyslinės komplikacijos pasitaikė tik 0,15 proc. pacientų (72).

Mirtis ir širdies sustojimas yra retai pasitaikančios komplikacijos. Ligoninėje, remiantis NCDR-LAAO registru, iš 38158 pacientų, su procedūra susijęs širdies sustojimas įvyko 0,24 proc. atvejų, o mirtis įvyko 0,19 proc. atvejų (72).

IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Nors gydymas geriamaisiais antikoaguliantais yra aukso standartas tromboembolinių komplikacijų profilaktikai esant prieširdžių virpėjimui ir aukštai embolijų rizikai, kairiojo prieširdžio ausytės uždarikliai gali būti svarstomi kaip alternatyva pacientams, kuriems ilgalaikė peroralinių antikoaguliantų terapija yra kontraindikuojama dėl didelės reikšmingo kraujavimo rizikos arba sunkaus jų netoleravimo. Šiuo metu Jungtinių Amerikos Valstijų maisto ir vaistų administracija yra patvirtinusi tik WATCHMAN FLX ir AMPLATZER Amulet uždariklius, kurie abu yra sėkmingai implantuojami kasdieninėje praktikoje tiek Europos Sąjungoje, tiek Jungtinėse Amerikos Valstijose. Procedūros efektyvumui įvertinti, praėjus 1 – 6 mėnesiams po kairiojo prieširdžio ausytės uždarymo, būtina atlikti transezofaginę echokardiografiją siekiant nustatyti galimą liekamąjį nutekėjimą ar su uždarikliu susijusią trombozę. Antitrombocitinis gydymas skiriamas individualiai. Reikšmingos komplikacijos, tokios kaip skystis perikardo ertmėje, periprocedūrinis insultas, uždariklio embolizacija ir kitos gali pasitaikyti, tačiau yra ne dažnos ir stebimos vis rečiau dėl didesnės operatorių patirties implantuojant uždariklį.

LITERATŪROS ŠALTINIAI

- 1.Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century. *Circ Res*. 2020 Jun 19;127(1):4–20.
- 2.Linz D, Gawalko M, Betz K, Hendriks JM, Lip GYH, Vinter N, et al. Atrial fibrillation: epidemiology, screening and digital health. *Lancet Reg Health – Eur* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2024 Mar 25];37. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762\(23\)00205-3/fulltext#secsectitle0020](https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762(23)00205-3/fulltext#secsectitle0020)
- 3.Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014 Feb 25;129(8):837–47.
- 4.Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Dec 22;76(25):2982–3021.
- 5.Johnson WD, Ganjoo AK, Stone CD, Srivivas RC, Howard M. The left atrial appendage: our most lethal human attachment! Surgical implications☆. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000 Jun 1;17(6):718–22.
- 6.Friberg L, Rosenqvist M, Lindgren A, Terént A, Norrving B, Asplund K. High Prevalence of Atrial Fibrillation Among Patients With Ischemic Stroke. *Stroke*. 2014 Sep;45(9):2599–605.
- 7.Korsholm K, Damgaard D, Valentin JB, Packer EJS, Odenstedt J, Sinisalo J, et al. Left atrial appendage occlusion vs novel oral anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation: rationale and design of the multicenter randomized occlusion-AF trial. *Am Heart J*. 2022 Jan 1;243:28–38.
- 8.Holmes DR, Korsholm K, Rodés-Cabau J, Saw J, Berti S, Alkhouli MA. Left atrial appendage occlusion. *EuroIntervention*. 2023 Feb 6;18(13):e1038–65.
- 9.Thambidorai SK, Murray RD, Parakh K, Shah TK, Black IW, Jasper SE, et al. Utility of Transesophageal Echocardiography in Identification of Thrombogenic Milieu in Patients With Atrial Fibrillation (an ACUTE Ancillary Study). *Am J Cardiol*. 2005 Oct 1;96(7):935–41.
- 10.Pison L, Potpara TS, Chen J, Larsen TB, Bongiorni MG, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Left atrial appendage closure-indications, techniques, and outcomes: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace*. 2015 Apr 1;17(4):642–6.
- 11.Agasthi P, Arsanjani R. Catheter Management of Left Atrial Appendage Closure Devices. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Feb 27]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557458/>

12. Cimmino G, Loffredo FS, Gallinoro E, Prozzo D, Fabiani D, Cante L, et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion: An Emerging Option in Patients with Atrial Fibrillation at High Risk of Bleeding. *Medicina (Mex)*. 2021 May 3;57(5):444.
13. Collado FMS, Lama von Buchwald CM, Anderson CK, Madan N, Suradi HS, Huang HD, et al. Left Atrial Appendage Occlusion for Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*. 2021 Oct 20;10(21):e022274.
14. Wong GX, Singh GD. Transcatheter Left Atrial Appendage Closure. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 19(3):67–77.
15. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and 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. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373–498.
16. Patti G, Ghiglieno C. Indications, evidence, and controversy in the closure of the left atrial appendage. *Eur Heart J Suppl*. 2023 Apr 1;25(Supplement_B):B126–30.
17. Glikson M, Wolff R, Hindricks G, Mandrola J, Camm AJ, Lip GYH, et al. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion – an update. *EP Eur*. 2020 Feb 1;22(2):184.
18. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024 Jan 2;149(1):e1–156.
19. Kefer J, Tzikas A, Freixa X, Shakir S, Gafoor S, Nielsen-Kudsk JE, et al. Impact of chronic kidney disease on left atrial appendage occlusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2016 Mar 15;207:335–40.
20. Left Atrial Appendage Occlusion in Patients With Atrial Fibrillation and Previous Major Gastrointestinal Bleeding (from the Amplatzer Cardiac Plug Multicenter Registry) - ScienceDirect [Internet]. [cited 2024 Feb 27]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914917307828>
21. Nagasaka T, Nakamura M. Left Atrial Appendage Closure: A Narrative Review. *Cardiol Ther*. 2023 Dec 1;12(4):615–35.
22. Lewalter TW, Brachmann J, Akin I, Sievert H, Geist V, Zeymer U, et al. Abstract 17170: Occlusion of Left Atrial Appendage in Patients With Atrial Fibrillation: Clinical Results From the LAARGE Registry. *Circulation*. 2017 Nov 14;136(suppl_1):A17170–A17170.

23. Khan F, Ramirez FD, Hibbert B. Percutaneous left atrial appendage closure for managing thromboembolic risk in atrial fibrillation. *CMAJ Can Med Assoc J*. 2018 Oct 15;190(41):E1227–30.
24. Saw J, Fahmy P, Azzalini L, Marquis JF, Hibbert B, Morillo C, et al. Early Canadian Multicenter Experience With WATCHMAN for Percutaneous Left Atrial Appendage Closure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28(4):396–401.
25. Sievert H, Lesh MD, Trepels T, Omran H, Bartorelli A, Della Bella P, et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion to Prevent Stroke in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2002 Apr 23;105(16):1887–9.
26. Atrial fibrillation: Left atrial appendage occlusion - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Mar 8]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/atrial-fibrillation-left-atrial-appendage-occlusion>
27. Kleinecke C, Cheikh-Ibrahim M, Schnupp S, Fankhauser M, Nietlispach F, Park JW, et al. Long-term clinical outcomes of Amplatzer cardiac plug versus Amulet occluders for left atrial appendage closure. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;96(3):E324–31.
28. MAT-1901414-v1.0-OUS-Clinical-Insights-AMPLATZER-Cardiac-Plug-and-Amplatzer-Amulet-DeviceFinal1.22.20.pdf [Internet]. [cited 2024 May 2]. Available from: <https://www.myamplatzer.com/media/resources/MAT-1901414-v1.0-OUS-Clinical-Insights-AMPLATZER-Cardiac-Plug-and-Amplatzer-Amulet-DeviceFinal1.22.20.pdf>
29. Bellmann B, Schnupp S, Kühnlein P, Javernik C, Kleinecke C, Rillig A, et al. Left Atrial Appendage Closure With the New Occlutech® Device: First in Man Experience and Neurological Outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28(3):315–20.
30. Ali M, Rigopoulos AG, Mammadov M, Torkey A, Auer A, Matiakis M, et al. Systematic review on left atrial appendage closure with the LAMBRE device in patients with non-valvular atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020 Feb 12;20:78.
31. Mohammed Qintar MD, Dee Dee Wang MD, James Lee MD, Marvin H. Eng MD, Tiberio Frisoli MD, Pedro Villablanca MD, et al. Left Atrial Appendage Occlusion With the LAMBRE Device: First-in-Human in the United States. *J Invasive Cardiol* [Internet]. 2021 Jul 30 [cited 2024 May 2];33(8). Available from: <https://www.hmpgloballearningnetwork.com/site/jic/left-atrial-appendage-occlusion-lambre-device-first-human-united-states>
32. Holmes DR, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, et al. Prospective Randomized Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long-Term Warfarin Therapy: The PREVAIL Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 8;64(1):1–12.

- 33.Reddy VY, Sievert H, Halperin J, Doshi SK, Buchbinder M, Neuzil P, et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure vs Warfarin for Atrial Fibrillation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2014 Nov 19;312(19):1988–98.
- 34.Reddy VY, Doshi SK, Kar S, Gibson DN, Price MJ, Huber K, et al. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Dec 19;70(24):2964–75.
- 35.Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of Percutaneous Left Atrial Appendage Closure. *Circulation*. 2011 Feb;123(4):417–24.
- 36.Boersma LV, Ince H, Kische S, Pokushalov E, Schmitz T, Schmidt B, et al. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-Year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial. *Heart Rhythm*. 2017 Sep 1;14(9):1302–8.
- 37.Reddy VY, Gibson DN, Kar S, O’Neill W, Doshi SK, Horton RP, et al. Post-Approval U.S. Experience With Left Atrial Appendage Closure for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jan 24;69(3):253–61.
- 38.Berti S, Santoro G, Brscic E, Montorfano M, Vignali L, Danna P, et al. Left atrial appendage closure using AMPLATZER™ devices: A large, multicenter, Italian registry. *Int J Cardiol*. 2017 Dec 1;248:103–7.
- 39.Landmesser U, Tondo C, Camm J, Diener HC, Paul V, Schmidt B, et al. Left atrial appendage occlusion with the AMPLATZER Amulet device: one-year follow-up from the prospective global Amulet observational registry [Internet]. [cited 2024 Feb 28]. Available from: <https://eurointervention.pcronline.com/article/left-atrial-appendage-occlusion-with-the-amplatzer-amulet-device-one-year-follow-up-from-the-prospective-global-amulet-observational-registry>
- 40.Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P, et al. Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jun 30;75(25):3122–35.
- 41.Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P, et al. 4-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure Versus Nonwarfarin Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Jan 4;79(1):1–14.
- 42.Bavishi C. Transcatheter Left Atrial Appendage Closure: Devices Available, Pitfalls, Advantages, and Future Directions. 2023 Jan 31 [cited 2024 May 6]; Available from: <https://www.uscjournal.com/articles/transcatheter-left-atrial-appendage-closure-devices-available-pitfalls-advantages-and>

- 43.Chue CD, de Giovanni J, Steeds RP. The role of echocardiography in percutaneous left atrial appendage occlusion. *Eur J Echocardiogr*. 2011 Oct 1;12(10):i3–10.
- 44.Krishnaswamy A, Patel NS, Ozkan A, Agarwal S, Griffin BP, Saliba W, et al. Planning left atrial appendage occlusion using cardiac multidetector computed tomography. *Int J Cardiol*. 2012 Jul 12;158(2):313–7.
- 45.Ahlström MG, Thyssen JP, Wennervaldt M, Menné T, Johansen JD. Nickel allergy and allergic contact dermatitis: A clinical review of immunology, epidemiology, exposure, and treatment. *Contact Dermatitis*. 2019;81(4):227–41.
- 46.Spencer RJ, DeJong P, Fahmy P, Lempereur M, Tsang MYC, Gin KG, et al. Changes in Left Atrial Appendage Dimensions Following Volume Loading During Percutaneous Left Atrial Appendage Closure. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015 Dec 28;8(15):1935–41.
- 47.Salmon MK, Hammer KE, Nygaard JV, Korsholm K, Johansen P, Nielsen-Kudsk JE. Left atrial appendage occlusion with the Amulet device: to tug or not to tug? *J Interv Card Electrophysiol*. 2021 Jun 1;61(1):199–206.
- 48.Fauchier L, Cinaud A, Brigadeau F, Lepillier A, Pierre B, Abbey S, et al. Device-Related Thrombosis After Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Apr 10;71(14):1528–36.
- 49.Schmidt B, Nielsen-Kudsk JE, Ellis CR, Thaler D, Sabir SA, Gambhir A, et al. Incidence, Predictors, and Clinical Outcomes of Device-Related Thrombus in the Amulet IDE Trial. *JACC Clin Electrophysiol*. 2023 Jan 1;9(1):96–107.
- 50.Kramer A, Patti G, Nielsen-Kudsk JE, Berti S, Korsholm K. Left Atrial Appendage Occlusion and Post-procedural Antithrombotic Management. *J Clin Med*. 2024 Jan 30;13(3):803.
- 51.Tilz RR, Potpara T, Chen J, Dobreanu D, Larsen TB, Haugaa KH, et al. Left atrial appendage occluder implantation in Europe: indications and anticoagulation post-implantation. Results of the European Heart Rhythm Association Survey. *EP Eur*. 2017 Oct 1;19(10):1737–42.
- 52.Fountain RB, Holmes DR, Chandrasekaran K, Packer D, Asirvatham S, Van Tassel R, et al. The PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTION in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Am Heart J*. 2006 May 1;151(5):956–61.
- 53.Boersma LVA, Schmidt B, Betts TR, Sievert H, Tamburino C, Teiger E, et al. Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry. *Eur Heart J*. 2016 Aug 14;37(31):2465–74.
- 54.Enomoto Y, Gadiyaram VK, Gianni C, Horton RP, Trivedi C, Mohanty S, et al. Use of non-warfarin oral anticoagulants instead of warfarin during left atrial appendage closure with the Watchman device. *Heart Rhythm*. 2017 Jan;14(1):19–24.

55. Bösche LI, Afshari F, Schöne D, Ewers A, Mügge A, Gotzmann M. Initial Experience With Novel Oral Anticoagulants During the First 45 Days After Left Atrial Appendage Closure With the Watchman Device. *Clin Cardiol*. 2015;38(12):720–4.
56. Patti G, Pengo V, Marcucci R, Cirillo P, Renda G, Santilli F, et al. The left atrial appendage: from embryology to prevention of thromboembolism. *Eur Heart J*. 2017 Mar 21;38(12):877–87.
57. Park JW, Bethencourt A, Sievert H, Santoro G, Meier B, Walsh K, et al. Left atrial appendage closure with amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: Initial european experience. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;77(5):700–6.
58. Bergmann M, Ince H, Kische S, Schmitz T, Meincke F, Schmidt B, et al. Real world safety and efficacy of WATCHMAN LAA closure at one year in patients on dual antiplatelet therapy Results of the DAPT subgroup from the EWOLUTION all-comers study. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 2018 Jan 9;13.
59. Saw J, Nielsen-Kudsk JE, Bergmann M, Daniels MJ, Tzikas A, Reisman M, et al. Antithrombotic Therapy and Device-Related Thrombosis Following Endovascular Left Atrial Appendage Closure. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019 Jun 10;12(11):1067–76.
60. Garot P, Cormier B, Horvilleur J. Device-Related Thrombus After Left Atrial Appendage Closure. *Interv Cardiol Rev*. 2019 Feb;14(1):42–4.
61. Albaghdadi M, Kadlec A, Adler A, Siddiqui U, Romanov A, Kuck KH, et al. Peri-Device Leaks after Percutaneous Left Atrial Appendage Closure: Clinical Significance and Unmet Diagnostic Needs. *Struct Heart*. 2020 Nov 1;4(6):475–81.
62. Saw J, Fahmy P, DeJong P, Lempereur M, Spencer R, Tsang M, et al. Cardiac CT angiography for device surveillance after endovascular left atrial appendage closure. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 2015 Nov 1;16(11):1198–206.
63. Alkhouli M, Du C, Killu A, Simard T, Noseworthy PA, Friedman PA, et al. Clinical Impact of Residual Leaks Following Left Atrial Appendage Occlusion: Insights From the NCDR LAAO Registry. *JACC Clin Electrophysiol*. 2022 Jun 1;8(6):766–78.
64. Tzikas A, Holmes DR, Gafoor S, Ruiz CE, Blomström-Lundqvist C, Diener HC, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion: the Munich consensus document on definitions, endpoints, and data collection requirements for clinical studies. *Europace*. 2017 Jan;19(1):4–15.
65. Alsagheir A, Koziarz A, Belley-Côté EP, Whitlock RP. Left Atrial Appendage Occlusion: A Narrative Review. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019 Jun;33(6):1753–65.
66. Suradi HS, Hijazi ZM. Left atrial appendage closure: outcomes and challenges. *Neth Heart J*. 2017 Feb;25(2):143–51.
67. Sex Differences in Procedural Outcomes Among Patients Undergoing Left Atrial Appendage Occlusion: Insights From the NCDR LAAO Registry | Atrial Fibrillation | JAMA Cardiology |

- JAMA Network [Internet]. [cited 2024 Mar 19]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2782726>
- 68.Pasupula DK, Munir MB, Bhat AG, Siddappa Malleshappa SK, Meera SJ, Spooner M, et al. Outcomes and predictors of readmission after implantation of a percutaneous left atrial appendage occlusion device in the United States: A propensity score-matched analysis from The National Readmission Database. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(11):2961–70.
- 69.Amplatzer Amulet Left Atrial Appendage Occluder Versus Watchman Device for Stroke Prophylaxis (Amulet IDE): A Randomized, Controlled Trial | *Circulation* [Internet]. [cited 2024 Mar 19]. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057063>
- 70.Kar S, Doshi SK, Sadhu A, Horton R, Osorio J, Ellis C, et al. Primary Outcome Evaluation of a Next-Generation Left Atrial Appendage Closure Device. *Circulation*. 2021 May 4;143(18):1754–62.
- 71.Price MJ, Valderrábano M, Zimmerman S, Friedman DJ, Kar S, Curtis JP, et al. Periprocedural Pericardial Effusion Complicating Transcatheter Left Atrial Appendage Occlusion: A Report From the NCDR LAAO Registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2022 May;15(5):e011718.
- 72.Freeman JV, Varosy P, Price MJ, Slotwiner D, Kusumoto FM, Rammohan C, et al. The NCDR Left Atrial Appendage Occlusion Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Apr 7;75(13):1503–18.
- 73.Aminian A, Lalmand J, Tzikas A, Budts W, Benit E, Kefer J. Embolization of left atrial appendage closure devices: A systematic review of cases reported with the watchman device and the amplatzer cardiac plug. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;86(1):128–35.
- 74.Goel K, Holmes DR. Chapter 42 - Percutaneous closure of the left atrial appendage for stroke prevention. In: Nussinovitch U, editor. *Emerging Technologies for Heart Diseases* [Internet]. Academic Press; 2020 [cited 2024 Mar 19]. p. 961–77. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128137048000425>
- 75.Left Atrial Appendage Closure - ClinicalKey [Internet]. [cited 2024 Mar 19]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S1877918219301315?scrollTo=%23h10000162>
- 76.Halkin A, Cohen C, Rosso R, Chorin E, Schnapper M, Biner S, et al. Left atrial appendage and pulmonary artery anatomic relationship by cardiac-gated computed tomography: Implications for late pulmonary artery perforation by left atrial appendage closure devices. *Heart Rhythm*. 2016 Oct;13(10):2064–9.
- 77.Bajaj NS, Parashar A, Agarwal S, Sodhi N, Poddar KL, Garg A, et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion for Stroke Prophylaxis in Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic

Review and Analysis of Observational Studies. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014 Mar 1;7(3):296–304.