

**Univerzita Karlova**

**3. lékařská fakulta**

**Disertační práce**

**Praha 2024**

**MUDr. Marek Hozman**

# Univerzita Karlova

## 3. lékařská fakulta



Doktorandská disertační práce

## Katetrizační uzávěr ouška levé síně

MUDr. Marek Hozman

III. interní – kardiologická klinika FNKV a 3.LF UK

Školitel: prof. MUDr. Pavel Osmančík, Ph.D.

Praha 2024

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 7.1.2024

.....

Podpis.....

**Identifikační záznam:**

HOZMAN, Marek. *Katetrizační uzávěr ouška levé síně. [Catheter-based left atrial appendage closure]*. Praha, 2023. Počet stran (84 s.). Disertační práce. Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, III. interní – kardiologická klinika FNKV a 3.LF UK. Vedoucí práce Osmančík, Pavel.

**Klíčová slova:** uzávěr ouška levé síně, antikoagulace, antiagregace, gastrointestinální krvácení, transseptální punkce, 3D tisk

**Key words:** left atrial appendage closure, anticoagulants; antiplatelet treatment; comorbidity; gastrointestinal haemorrhage, transseptal puncture, 3D printing

## Poděkování

Na tomto místě bych chtěl nejprve poděkovat prof. MUDr. Pavlu Osmančíkovi, Ph.D., který je nejen mým školitelem v doktorském studiu, ale také mentorem v běžném klinickém provozu elektrofyziologické laboratoře kardiocentra Fakultní nemocnice Královské Vinohrady. Jeho lidský přístup a ochota podělit se o znalosti a zkušenosti je základním kamenem vysoce inspirativního prostředí, které v divizi arytmiologie panuje.

Za to, že se mohu plně věnovat problematice invazivní elektrofyziologie a katetrizačním uzávěrům ouška levé síně, patří mé díky též přednostovi kardiocentra, prof. MUDr. Petru Touškovi, Ph.D., FESC.

Na tvorbě stěžejního výzkumného projektu se podílela řada kolegů z Fakulty biomedicínského inženýrství Českého vysokého učení technického v Praze. Děkuji doc. Ing. Ondřeji Fišerovi, Ph.D., prof. Ing. Davidu Vrbovi, Ph.D. a Ing. Tomáši Pokornému, Ph.D. za jejich odbornou pomoc v oblasti 3D tisku. Tuto studii by též nebylo možné realizovat bez spolupráce ostatních kardiocenter, za důvěru a vynikající spolupráci v tomto pilotním projektu děkuji MUDr. Daliboru Heřmanovi, Ph.D., doc. MUDr. Davidu Zemánkovi, Ph.D., MUDr. Ivovi Varvařovskému, Ph.D., MUDr. Martinu Poloczkovi a MUDr. Peterovi Oboňovi.

Za důležitou pomoc s analýzou dat v druhém projektu děkuji MUDr. Sabrimu Hassounovi a MUDr. Lukáši Grocholovi.

V neposlední řadě děkuji své rodině: manželce Janě, dceři Anně a synovi Jakubovi. Jsou mi každodenní inspirací, ale bez jejich trpělivosti a potřebné dávky pochopení by tato práce nemohla nikdy vzniknout.

## Obsah

Poděkování.....	4
Předmluva .....	8
Seznam zkratk .....	10
1. Úvod a přehled problematiky.....	12
1.1. Antitrombotická terapie u kardiovaskulárních onemocnění .....	12
1.2. Krvácivé příhody.....	12
1.3. Katetrizační uzávěr ouška levé síně jako alternativa systémové antikoagulace.....	15
1.3.1. Anatomie, fyziologie a patofyziologie ouška levé síně .....	15
1.3.2. Technika katetrizačního uzávěru ouška levé síně .....	18
1.3.3. Transseptální punkce, historický vývoj, technika provedení .....	19
1.3.4. Typy okludérů .....	21
1.3.5. Problematika volby velikosti okludéru .....	22
1.3.6. Problematika lokalizace transseptální punkce .....	25
1.3.7. Antitrombotická terapie po uzávěru ouška levé síně .....	27
1.3.8. Komplikace zákroku .....	28
1.3.9. Evidence.....	30
1.3.10.Redukce rizika krvácení po uzávěru ouška levé síně.....	33
1.3.11.Stanoviska odborných společností .....	34
1.4. Konvenční zobrazovací metody v preprocedurálním plánování katetrizačního uzávěru ouška levé síně.....	34
1.5. Základní teorie 3D tisku a jeho aplikace v kardiologii .....	37
1.6. Závěr .....	39
Výsledky vlastního výzkumu.....	40
2. Transseptální punkce při intervenčním uzávěru ouška levé síně navigovaná pomocí 3D tisku a multiplanární CT rekonstrukce .....	41

2.1.	Úvod.....	41
2.2.	Metody .....	42
2.2.1.	Design studie.....	42
2.2.2.	CT akvizice .....	42
2.2.3.	Multiplanární CT rekonstrukce .....	43
2.2.4.	Segmentace a 3D tisk.....	43
2.2.5.	<i>In vitro</i> simulace.....	45
2.2.6.	Měření landing zone.....	46
2.2.7.	Procedura.....	47
2.2.8.	Statistická analýza.....	48
2.3.	Výsledky .....	48
2.3.1.	Populace pacientů a preoperační příprava.....	48
2.3.2.	Procedurální charakteristiky.....	50
2.3.3.	Distribuce optimálních lokalizací transeptální punkce.....	50
2.3.4.	Dvourozměrné charakteristiky optimálních lokalizací transeptální punkce... 52	
2.3.5.	Periprocedurální komplikace .....	53
2.3.6.	Měření landing zone.....	53
2.4.	Diskuse.....	54
2.5.	Limitace studie .....	58
2.6.	Závěr .....	58
3.	Předchozí antitrombotická terapie nezvyšuje nemocniční mortalitu nemocných s akutním krvácením do horní etáže gastrointestinálního traktu.....	59
3.1.	Úvod.....	59
3.2.	Metody .....	60
3.2.1.	Design studie.....	60
3.2.2.	Statistika.....	62
3.2.3.	Studijní populace.....	62

3.3.	Výsledky .....	65
3.3.1.	Krátkodobé přežívání a endoskopické nálezy .....	65
3.3.2.	Přežívání během 6 měsíců a další antitrombotická terapie .....	68
3.4.	Diskuse .....	70
3.5.	Limitace studie .....	73
3.6.	Závěr .....	73
4.	Souhrn závěrů.....	75
5.	Zdroje .....	76
6.	Literatura autora se vztahem k tématu práce.....	84
6.1.	Články v odborných časopisech.....	84
6.2.	Abstrakta z konferencí .....	84



## Předmluva

Předkládaná disertační práce se zabývá katetrizačním uzávěrem ouška levé síně. Mimo nezbytných formálních oddílů jako je přehled citací apod. je text rozdělen do 3 hlavních částí:

1. úvod a přehled problematiky,
2. transseptální punkce při intervenčním uzávěru ouška levé síně navigovaná pomocí 3D tisku a multiplanární CT rekonstrukce,
3. předchozí antitrombotická terapie nezvyšuje nemocniční mortalitu nemocných s akutním krvácením do horní etáže gastrointestinálního traktu.

Cílem první části je sumarizovat aktuální poznatky týkající se základního tématu práce. Vzhledem ke komplexnosti dané problematiky je důraz kladen především na aspekty relevantní k dalším dvěma částem předkládaného textu, které popisují samotné výzkumné projekty.

Jakkoli druhý a třetí oddíl popisují problematiky zdánlivě nesouvisející, dovoluji si tvrdit, že opak je pravdou. Hlavním důvodem pro výběr těchto témat je snaha ilustrovat fakt, že jakákoliv intervenční procedura s sebou nese řadu velice specifických technických aspektů, ale také základní klinickou úvahu, jež stojí zpravidla na počátku zvažování indikace dané metody. Operatér provádějící vysoce specializovaný zákrok nemá, dle mého názoru, být zaměřen pouze na technicky správné provedení dané intervence, má být také rovnocenným partnerem v širší klinicky zaměřené debatě týkající se léčebně-diagnostického postupu u daného pacienta.

První výzkumné téma se zabývá otázkou optimální lokalizace transseptální punkce u intervenčního uzávěru ouška levé síně, což je problematika, kterou se zabíral alespoň teoreticky snad každý operatér. Volba neoptimální pozice vstupu instrumentaria do levé síně totiž představuje situaci, která může mít řadu závažných důsledků. Navzdory tomu, že jde o téma klinicky vysoce relevantní, v literatuře je zmíněno pouze okrajově pravděpodobně proto, že je obtížně metodicky uchopitelné. Z tohoto důvodu byl do metodiky zahrnut 3D tisk, coby nová technologie umožňující *in vitro* simulaci zákroku za účelem nalezení vhodné lokalizace transseptální punkce.

Druhé téma, které je méně technologického rázu, opět reflektuje běžnou klinickou praxi. Vzhledem k tomu, že krvácení do gastrointestinálního traktu patří mezi nejběžnější

komplikace chronické antitrombotické terapie, tvoří tito nemocní značný podíl z celkové populace indikované ke katetrizačnímu uzávěru ouška levé síně. Jak již bylo uvedeno výše, operatér má být přirozenou součástí obvykle multidisciplinární rozvahy stran dalšího terapeuticko-diagnostického managementu daného pacienta. K výběru optimální strategie je studium problematiky nežádoucích účinků antitrombotik nezbytné.

## Seznam zkratek

2D – dvourozměrný

3D – trojrozměrný

ANP – atriální natriuretický peptid

ASA – kyselina acetylsalicylová

BNP – mozkový natriuretický peptid

CCI – index komorbidit dle Charlsonové

CE – conformité européenne

CFDA – China food and drug administration

CI – interval spolehlivosti

CT – počítačová tomografie

DAPT – duální antiagregační terapie

DOAC – direktní antikoagulancia

FDA – US food and drug administration

FFF – fused filament fabrication

FS – fibrilace síní

GDF-15 – růstový diferenciační faktor 15

GIT – gastrointestinální trakt

GUSTO – global use of streptokinase and t-PA for occluded coronary arteries

HR – poměr rizik

ICE – intrakardiální echokardiografie

ISTH – international society on thrombosis and hemostasis

IQR – mezikvartilové rozpětí

LAAC – intervenční uzávěr ouška levé síně

OR – poměr šancí

PDL – peridevice leak

TEE – transesofageální echokardiografie

TIMI – thrombolysis in myocardial infarction

TSP – transseptální punkce

VKA – antagonist vitamínu K

## 1. Úvod a přehled problematiky

### 1.1. Antitrombotická terapie u kardiovaskulárních onemocnění

Kardiovaskulární onemocnění jako ischemická choroba srdeční, fibrilace síní (FS) a tromboembolická nemoc představují hlavní indikaci antitrombotické terapie. U ischemické choroby srdeční bylo užívání antiagregační terapie (duální po akutním koronárním syndromu a po perkutánní koronární intervenci nebo monoterapie u stabilního syndromu) asociováno se snížením rizika akutního infarktu myokardu a se zlepšením prognózy [1-4]. U nemocných s FS snižuje užívání antagonistů vitamínu K (VKA) nebo direktních antikoagulancií (DOAC) riziko ischemické cévní mozkové příhody [5, 6]. Antikoagulační i antiagregační terapie nicméně zvyšují riziko krvácivých příhod, které jsou často důvodem pro přerušeni nebo vysazení této terapie, ať už je to iniciováno pacientem nebo lékařem. Jak popsal Yao se spolupracovníky, během 1,1 roku je tato léčba vysazena až u 40 % nemocných, což je spojeno se signifikantním nárůstem ischemického rizika [7]. Cévní mozkové příhody u pacientů s FS vzniklé v souvislosti s vysazením antitrombotik jsou navíc spojeny s prognosticky závažnějším průběhem [8].

### 1.2. Krvácivé příhody

Krvácivé příhody představují hlavní riziko spojené s antitrombotickou léčbou. Pro klasifikaci a možnost porovnání krvácivých příhod u kardiologických pacientů byla vypracována řada skórovacích systémů jako jsou například TIMI nebo GUSTO. Pro pacienty s FS je patrně nejvhodnější skórovací systém navržený International Society On Thrombosis and Hemostasis (ISTH), dle kterého se klinicky významné krvácení dělí na ISTH major a non-major. ISTH major představují fatální krvácení a/nebo krvácení do kritického orgánu (intrakraniální, intraspinální, intraokulární, retroperitoneální, intramuskulární s kompartment syndromem, intraartikulární nebo perikardiální) a/nebo pokles koncentrace hemoglobinu nejméně o 20 g/l nebo nutnost podání alespoň dvou transfuzních jednotek. Jako non-major krvácení jsou klasifikována ta, která vedla k hospitalizaci či lékařskému zákroku, ale nesplňují major kritéria. Jak je ale z ISTH systému patrné, v případě major krvácení se jedná skutečně o život ohrožující stavy. Roční incidence ISTH major událostí u nemocných s chronickou antitrombotickou léčbou se pohybuje od 1 do 4 % v závislosti na antitrombotickém režimu [9]. Co se ovšem týká ISTH non-major krvácení, jeho roční výskyt dosahuje více

než 10 % [10]. Dle dat z rozsáhlé retrospektivní britské studie z roku 2019 zvyšuje monoterapie kyselinou acetylsalicylovou (ASA) riziko závažného nebo fatálního krvácení 1,3násobně, duální protideštičková terapie (DAPT) 1,6násobně a antikoagulační terapie VKA 2,8násobně ve srovnání se stavem bez antitrombotické léčby [11]. Následující text se bude věnovat problematice krvácivých komplikací u nemocných s chronickou antikoagulační terapií z indikace nevalvulární FS. FS je nejběžnější setrvalou poruchou srdečního rytmu, která postihuje v celosvětovém měřítku 2 až 4% populace a představuje nejčastěji se vyskytující arytmii u dospělých [12] a je tedy nejen podstatným zdravotnickým, ale i socioekonomickým problémem. Diagnóza FS je spojena s vyšší mortalitou [13] a s troj- až pětinasobným zvýšením rizika ischemické cévní mozkové příhody [14]. Ischemické ikty vzniklé v souvislosti s FS vedou k závažnějšímu neurologickému reziduu v porovnání s cévními mozkovými příhodami jiných etiologií [15].

Relativně častou lokalizací klinicky závažných krvácení u nemocných užívajících antikoagulační terapii je gastrointestinální trakt (GIT). Ve studii ROCKET AF činil roční výskyt krvácení do GIT 2,2 % v případě VKA a 3,2 % při terapii rivaroxabanem ( $P < 0,001$ ) [10]. Ve studii RE-LY byl dabigatran v dávce 150mg 2x denně spojen s významně vyšším rizikem krvácení do GIT jak při porovnání s VKA (Poměr rizik (HR): 1,5; 95% CI: 1,19 – 1,89), tak při porovnání s dávkou dabigatranu 2 x 110mg (HR: 1,36; 95% CI: 1,09 – 1,70) [16]. Ve studii ARISTOTLE bylo užívání apixabanu spojeno se statisticky nesignifikantně nižším rizikem krvácení do GIT (ISTH major) v porovnání s VKA (HR: 0,89; 95% CI: 0,70 – 1,15) [17]. Ve srovnání s VKA byl edoxaban ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 spojen v plné dávce s vyšším rizikem závažného krvácení do GIT (HR: 1,23; 95% CI: 1,02 – 1,50), naopak u redukované dávky byla incidence krvácení nižší (HR: 0,67; 95% CI: 0,53 – 0,83) [18]. Gu se spolupracovníky v roce 2019 publikovali metatanalýzu 43 randomizovaných studií, kde bylo patrné 39% zvýšení rizika závažného gastrointestinálního krvácení u nemocných užívajících rivaroxaban [19]. U ostatních DOAC signifikantní rozdíl oproti konvenční terapii VKA pozorován nebyl.

Rozvoj první epizody krvácení do gastrointestinálního traktu znamená zvýšené riziko rekurence této události, to se u nemocných s vředovou chorobou gastroduodenální pohybuje mezi 10 a 15 % ročně [20]. V závislosti na rizikovém profilu daného pacienta je výskyt rekurence krvácení do gastrointestinálního traktu spojen s 2 až 5násobným zvýšením mortality [21]. Vystává tedy z klinického pohledu vysoce relevantní otázka,

zda pokračovat v antitrombotické terapii (v např. změně formě) u nemocného po epizodě krvácení do GIT, či jej indikovat k nefarmakologickému postupu prevence ischemické cévní mozkové příhody / systémové embolizace, kterým je katetrizační uzávěr ouška levé síně (LAAC)

V otázce reiniciace antitrombotické terapie se nemocný pohybuje mezi dvěma směry, které, jak již bylo dříve uvedeno, vedou ke zhoršení prognózy: (1) pokračování antitrombotické terapie, a tedy zvýšené riziko rekurence krvácení, což je spojeno s horším přežíváním nemocných, nebo (2) vysazení prognosticky důležité antitrombotické terapie. Významnou podotázkou tohoto dilematu je to, zda přítomnost antitrombotické terapie zvyšuje nemocniční mortalitu u nemocných s akutním krvácením do GIT. Naše skupina k této problematice publikovala retrospektivní analýzu kohorty 333 nemocných s akutním krvácením do horní etáže GIT [22]. Pomocí propensity score matching byla porovnávána skupina nemocných s antitrombotickou terapií (44 %) a bez antitrombotické terapie. Z hlediska nemocniční mortality nebylo pozorováno horší přežívání u nemocných užívajících antitrombotickou terapii v momentě krvácení. Jediným statisticky signifikantním prediktorem horší prognózy z krátkodobého hlediska byl rozvoj hemoragického šoku. V době přípravy uvedené studie zveřejnila skupina italských autorů data z rozsáhlé prospektivní kohorty nemocných z 50 center (N = 3324, 83,2 % s nevariceálním krvácením, 42,1 % s antitrombotickou léčbou) týkající se stejného tématu – akutní krvácení do horní etáže GIT [23]. Průměrný věk ve skupině nemocných s antitrombotikou byl v této kohortě vyšší (75,4 vs. 62,8 let,  $P < 0,001$ ), stejně tak American Society of Anesthesiologists (popisující celkový stav nemocného s ohledem na komorbiditu), Rockall a Glasgow-Blatchford skóre (charakterizující závažnost krvácení) byly signifikantně vyšší, a i z pohledu těchto skórovacích systémů byla populace s antitrombotickou terapií rizikovější. Ve shodě se závěry naší práce nebyla shledána signifikantně vyšší 30denní mortalita u nemocných užívajících antitrombotickou terapii před epizodou krvácení. Není bez zajímavosti, že v multivariánní analýze vystupuje antitrombotická terapie jako protektivní faktor (Poměr šancí (OR): 0,63; 95 % interval spolehlivosti (CI): 0,45-0,87;  $P = 0,006$ ), což autoři přičítají především efektu acetylsalicylové kyseliny. Závěrem naší ani italské studie jistě nemůže být, že antitrombotická léčba představuje protekci před fatálními následky krvácení do GIT. U pacientů s antitrombotikou, kteří prodělali gastrointestinální krvácení, hrála tato léčba roli v patofyziologii hemoragie a její eliminace přispěla k léčebnému

efektu. Také lze očekávat, že antitrombotická terapie vede k manifestaci gastrointestinálního krvácení u méně pokročilých (méně klinicky závažných) lézí. Vzhledem k závěrům uvedených studií trvalé vysazení antitrombotické terapie u nemocných, kteří prodělali epizodu krvácení do GIT, není pravděpodobně optimální strategií. Jakkoli ale antitrombotická léčba nezvyšuje akutní mortalitu dané konkrétní krvácivé příhody, představuje již jediná epizoda krvácení do GIT významný rizikový faktor její recidivy. Opětovné nasazení antitrombotik je proto vždy rizikové a je třeba jej důkladně zvážit, zejména pokud existují alternativní možnosti léčby.

### **1.3. Katetrizační uzávěr ouška levé síně jako alternativa systémové antikoagulace**

Různé metody LAAC byly vyvinuty jako nefarmakologické alternativy prevence ischemického iktu nebo systémové embolizace u pacientů s FS, kteří netolerují systémovou antikoagulační terapii. Základním teoretickým východiskem tohoto konceptu je poznatek z autoptických studií, že více než 90 % trombembolů vzniká v oušku levé síně [24]. Dvě randomizované kontrolované studie (PROTECT AF (Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation), PREVAIL (Prospective Randomized Evaluation of the Watchman LAA Closure Device in Patients with Atrial Fibrillation vs Long-Term Warfarin Therapy)) prokázaly noninferioritu LAAC z hlediska výskytu ischemických cévních mozkových příhod oproti antagonistům vitamínu K (VKA) [25, 26]. Novější randomizovaná kontrolovaná studie PRAGUE-17 prokázala noninferioritu této metody oproti DOAC (apixaban), zde byl sledován sdružený cíl sestávající z ischemických a krvácivých událostí, smrti z kardiovaskulárních příčin a periprocedurálních komplikací [27].

#### **1.3.1. Anatomie, fyziologie a patofyziologie ouška levé síně**

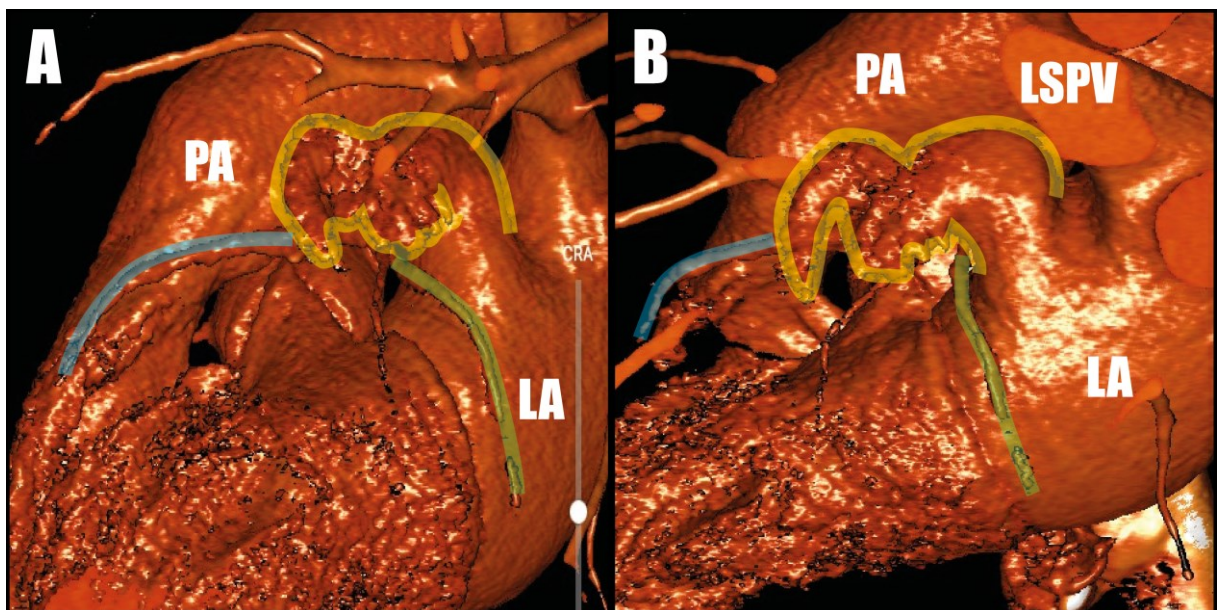
Ouško levé síně se od zbytku levé síně odlišuje svým embryologickým základem. Vychází totiž z primitivního levého atria, zatímco zbytek levé síně je derivátem primitivní plicní žíly [28, 29].

Za normálních okolností je ouško levé síně menší než ouško síně pravé a má tubulární tvar [30]. U nemocných s FS lze dle post mortem analýz pozorovat až trojnásobný objem ouška levé síně v porovnání s ostatní populací.



Vnitřní povrch oušek nemocných s fibrilací síní je hladší a jsou zde patrná extenzivnější ložiska fibroelastózy, což může být jednou z příčin trombotického procesu [31]. Svalová vlákna ouška jsou méně uspořádána v porovnání s myokardem síní nebo komor. Od proximální části k apexu ouška lze pozorovat arborizaci myokardiálních vláken, což představuje hypotetické vysvětlení arytmogenních vlastností této struktury [32]. Ve spojitosti s permanentní FS byla též popsána depozita amyloidu v myokardu ouška levé síně [33].

Ouško levé síně je díky přítomnosti populace progenitorových buněk srdce endokrinně aktivní strukturou. O důležitosti endokrinní aktivity ouška z hlediska regulace kardiovaskulárního systému svědčí fakt, že je zde deponováno až 30 % z celkového množství síňového natriuretického faktoru (ANP) [34]. Není bez zajímavosti, že ANP hraje klíčovou roli v tvorbě amyloidu při izolované síňové amyloidóze a tento proces je tedy predilekčně lokalizován v oušku levé síně [35].



**Obrázek 1:** CT srdce, vaskulární rendering; A – anterolaterální pohled; B – laterální pohled; žlutě ouško levé síně, zeleně ramus circumflexus, modře ramus interventricularis anterior, LA – levá síň, LSPV – levá horní plicní žíla, PA – plicní tepna (archiv autora)

Ve většině případů ouško levé síně směřuje antero-superiorním směrem a překrývá tak ramus interventricularis anterior, ramus circumflexus, vena cordis magna a část výtokového traktu pravé komory (obrázek 1). Vnitřní povrch je za normálních okolností nepravidelný, myokardiální vlákna formují muscoli pectinati, mezi kterými je stěna ouška mnohonásobně tenčí. Celkový tvar ouška levé síně je poměrně variabilní a může mít vliv

na riziko kardioembolizace, jak ukázala Di Biaseho skupina v roce 2012 [36]. V retrospektivní analýze definovali dle magnetické rezonance nebo CT základní morfologické typy ouška levé síně („chicken wing“, „cactus“, „windsock“, „cauliflower“) a korelovali je s anamnézou ischemické cévní mozkové příhody. Morfologie „cauliflower“ je charakterizována krátkou délkou, absencí dominantního laloku a členitou vnitřní strukturou. Typ „cactus“ je charakterizován jedním centrálním lalokem, z něhož odstupují sekundární laloky, naopak typ „windsock“ je specifický dominantním lalokem jako primární strukturou. Tvar „chicken wing“ je typický dominantním lalokem se signifikantním ohybem ve své proximální nebo střední části. Na vzorku 932 nemocných byla patrná nerovnoměrná distribuce jednotlivých morfologií („chicken wing“ 48 %, „cactus“ 30 %, „windsock“ 19 % a „cauliflower“ 3 %) a též signifikantně nižší výskyt ischemického iktu u nemocných s morfologickým typem „chicken wing“. Je třeba ale připustit, že koncept morfologických typů ouška levé síně nepracuje s jasnými objektivními kritérii a je tedy zatížen interindividuální variabilitou hodnotících specialistů.

Roli ouška levé síně v hemodynamice srdeční revoluce lze rozdělit na pasivní a aktivní komponentu. Jak bylo prokázáno v animálním experimentu [37], zvyšuje ouško compliance levé síně a během systoly komor plní funkci rezervoáru. V závěru enddiastoly komor augmentuje ouško plnění komory aktivně svou kontrakcí [28]. Pomocí jícnové echokardiografie lze při sinusovém rytmu registrovat bifázickou ejekci (počáteční fáze diastoly komor a konečná fáze diastoly komor – systola síní), plnění ouška po systole síní a vlny s nižšími rychlostmi během systoly komor [38]. U zdravých jedinců jsou běžně patrné výtokové rychlosti ouška levé síně přes 50 cm/s, naopak při FS je patrná nepravidelná průtoková křivka se sníženými rychlostmi plnění i vyprazdňování ouška (při FS jsou tyto křivky výsledkem pasivního „nasávání“ krve do ouška, a ne aktivní kontrakcí) [39]. S progredující remodelací levé síně dochází ke snížení průtokových rychlostí, dle subanalýzy studie SPAF III jsou výtokové rychlosti pod 20 cm/s nezávislým prediktorem zvýšeného rizika kardioembolizace [40].

Naše skupina v roce 2021 publikovala subanalýzu studie Prague 17 (N = 144) zaměřenou na rozdíl koncentrace biomarkerů (NT-proANP, NT-proBNP, Galectin-3, GDF-15) mezi kohortou nemocných po LAAC a nemocných s antikoagulační terapií [41]. Změnu v koncentraci natriuretických peptidů (ANP a BNP) lze po LAAC hypoteticky předpokládat kvůli dvěma skutečnostem: (1) ouško levé síně hraje podstatnou roli

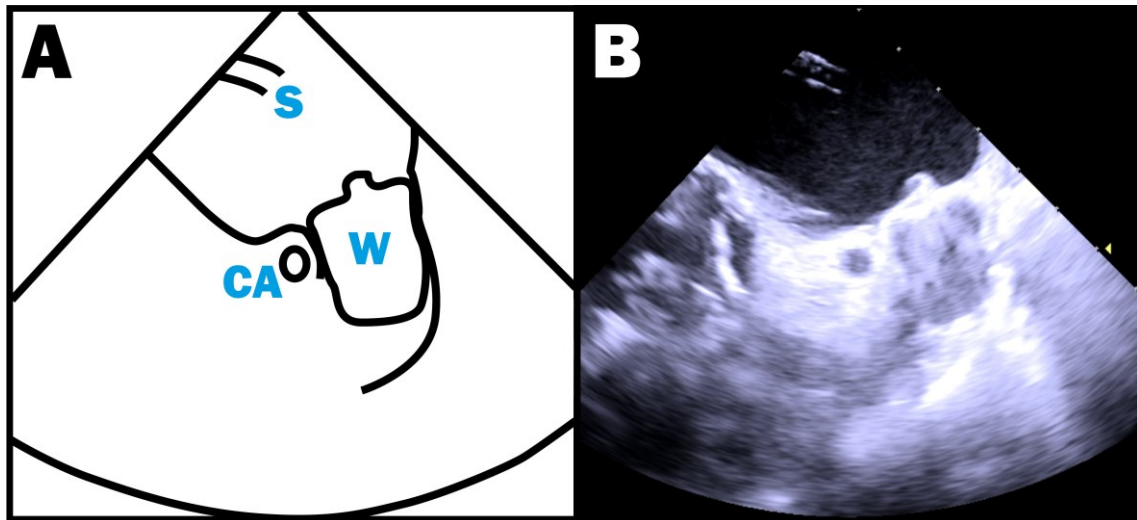
v produkci ANP a (2) absence rezervoárové funkce ouška levé síně může teoreticky vést k zvýšené stimulaci receptorů ve stěně síní a tím ke zvýšené produkci ANP a BNP. Ve sledované skupině nebyl po provedení LAAC pozorován rozdíl v koncentraci natriuretických peptidů (6 měsíců a 2 roky po zákroku) a nebyl taktéž pozorován rozdíl oproti kontrolní skupině nemocných léčených DOAC. Pozorovaný efekt lze vysvětlit tím, že (1) endokardiální uzávěr ouška levé síně (na rozdíl od chirurgické resekce či ligace s ischemizací) nevede ke ztrátě jeho endokrinní funkce a (2) provedení LAAC nevede k progresi srdečního selhání. Kromě natriuretických peptidů byly taktéž analyzovány i molekuly GDF-15 a Galectin-3. GDF-15 je mladší marker prognózy u pacientů se srdečním selháním [42] a Galectin-3 je spojen se srdeční remodelací [43]. Podobně jako u natriuretických peptidů nebyl pozorován rozdíl ani v koncentraci ostatních dvou biomarkerů, což opět poukazuje na absenci významnějšího vlivu uzávěru ouška levé síně v roli rozvoje nebo progresu srdečního selhání.

### **1.3.2. Technika katetrizačního uzávěru ouška levé síně**

Výkon se provádí v celkové anestezii či jen v analgosedaci. Typ sedace je dán především typem echokardiografické metody využití pro peroperační navigaci. Jícnová echokardiografie (TEE) vyžaduje zpravidla celkovou anestezii, naopak při použití intrakardiální echokardiografie (ICE) je využívána pouze lehčí analgosedace. Výkon je zahájen punkcí femorální žíly. Pomocí TSP je zajištěn přístup do levé síně, kam je přes vodič umístěn zavaděč pro implantaci okludéru (10-14 F v závislosti na typu a velikosti) a, v případě zákroků bez využití TEE, intrakardiální echokardiografická sonda (obrázek 2). Dalším krokem je provedení angiografie ouška levé síně pomocí pigtail katetru. Po posouzení morfologie ouška s důrazem na jeho průměr v místě budoucího umístění okludéru (tzv. landing zone) je provedena samotná implantace. Nakonec je zhodnocena jeho fixace tzv. tug testem a kvalita okluze ouška je kromě tug testu zobrazena a hodnocena angiograficky nebo echokardiograficky, kdy je hodnocen tvar okludéru v oušku, jeho komprese a umístění ve vztahu k ostiu.

Jako každý intervenční výkon má i LAAC řadu úskalí. Z praktického pohledu jsou pro hladký průběh výkonu nejdůležitější především dva aspekty, a sice (1) provedení TSP ve správném místě, které umožní ideální koaxiální průběh zavaděče k ose ouška levé síně, a (2) výběr správný výběr velikosti okludéru. Pokud je TSP v ideálním místě a vybrán okludér správné velikosti, je zákrok většinou jednoduchý. Naopak šikmý průběh

zavaděče s nemožností uvolnění okludéru ve správné rovině, či nutnost výměny okludéru činí zákrok více komplikovaný. Opakovaná uvolnění zákrok nejen prodlužují, ale zvyšují riziko komplikací především kvůli tomu, že každé uvolnění okludéru je spojeno s rizikem traumatizace stěny ouška fixačními háčky okludéru.



**Obrázek 2:** intrakardiální echokardiografie, projekce z levé síně; A: schematické znázornění, S – zavaděč pro implantaci okludéru, CA – ramus circumflexus, W – okludér implantovaný v oušku levé síně (Watchman flex); B: reálný snímek (archiv autora)

### 1.3.3. Transseptální punkce, historický vývoj, technika provedení

V 50. letech 20. století byly v souvislosti s potřebou invazivního hemodynamického vyšetření levostranných srdečních oddílů vyvíjeny techniky přímého měření tlaku v levé síni. Řada metod se ukázala být z klinického hlediska neperspektivní: suprasternální přístup (retrosternální punkce levé síně skrze velké cévy), transthorakální přístup (punkce levé síně v paravertebrální čáře) nebo transbronchiální.

Techniku TSP vyvinul John Ross. K jejímu provedení byla vyrobena speciální jehla s ukazatelem směru zakřivení na svém proximálním konci, kterou bylo možné skrze katetr zavést do oblasti interatriálního septa a provést samotnou punkci. Po sérii kadaverózních a animálních experimentů byla v roce 1959 publikována první série 13 pacientů, u kterých byla v rámci hemodynamického vyšetření TSP provedena bez jediné komplikace [44]. V roce 1960 bylo popsáno použití transseptální jehly modifikované Edwinem Brockenbroughem [45]. Tato verze jehly je používána i v současnosti.

Během 70. let minulého století nastal útlum transseptální katetrizace především v důsledku rozvoje echokardiografie a využití Swan-Ganzova katetru s možností měření

tlaku v zaklínění. Svou renesanci technika transseptální punkce zaznamenala v následující dekádě s příchodem perkutánní mitrální valvuloplastiky [46] a později s rozvojem elektrofyziologických metod (především katérové ablace FS [47]).

K navigaci během TSP je v současnosti obvykle využívána echokardiografie, a to TEE nebo ICE. Existují nicméně i centra využívající pouze skiaskopii s katetry zavedenými do standardních pozic (koronární sinus, Hisův svazek) nebo aplikaci kontrastní látky do fossa ovalis před TSP a do levé síně po TSP. Někteří operatři před provedením samotné punkce zavádějí do nekoronárního Valsalvova sinu pigtail katetr k umožnění vizualizace kořene aorty při skiaskopii. K navigaci lze též využít kontinuálního měření tlaku v punkční jehle. V České republice se na elektrofyziologických pracovištích využívá jednoznačně nejčastěji navigace pomocí ICE. Základní aspekty techniky TSP jsou ale napříč jednotlivými centry i různými zákroky identické. Pokud se týká instrumentária pro samotnou TSP, bývá obvykle zavedeno cestou pravé společné femorální žíly. Důvodem je její lineární trajektorie směrem k interatriálnímu septu, což vede ke snazšímu manévrování a lepší opoře instrumentaria v oblasti fossa ovalis. Je nicméně technicky možné využít i levou společnou femorální žílu. Seldingerovskou technikou je do horní duté žíly zaveden vodič typu J, po němž je do horní duté žíly následně umístěn zavaděč s dilatátorem (např. 8,5F SL1 (St. Jude Medical, Saint Paul, MN, USA)). V dalším kroku je vodič vytažen a, zatímco je zavaděč fixován v neměnné pozici, do dilatátoru je zavedena Brockenbroughova jehla tak, že její distální konec zůstává v dilatátoru. V tomto okamžiku je celý systém stažen z horní duté žíly do oblasti fossa ovalis. Při tomto manévru operatér drží jehlu tak, aby její zakřivení směřovalo k 5. – 6. hodině (při pohledu ve směru zavádění instrumentaria, kdy 12. hodina představuje ventrální a 6. hodina dorzální orientaci). S použitím zobrazovací metody (echokardiografie či skiaskopie) je posouzena lokalizace konce dilatátoru a v případě, že je ve vhodné pozici, je vysunut distální konec jehly a provedena samotná punkce mezišňové přepážky. V dalším kroku je místo punkce dilatováno a je zaveden zavaděč, skrze který mohou být do levé síně zavedeny další katetry.

Pro různé procedury je rozdílná optimální lokalizace TSP. Pro výkony na mitrální chlopní a pro katérovou ablaci FS je například vhodnější spíše posteriorní lokalizace místa punkce, naopak pro ablaci komorových tachykardií transseptálním přístupem je vhodnější anteriorní část mezišňové přepážky [48].

### 1.3.4. Typy okludérů

Tabulka 1 sumarizuje typy okludérů a jejich základní charakteristiky. Nejběžněji používané jsou okludéry Watchman (Watchman FLX), Amplatzer Cardiac Plug a Amulet a systém Lariat.

**Tabulka 1:** Typy okludérů využívané v klinické praxi; CE - conformité européenne, FDA - US food and drug administration, CFDA - China food and drug administration

Název okludéru	Výrobce	Diametr zavaděče (F)	Schválení
<b>Endokardiální okludéry</b>			
Amplatzer Cardiac Plug	Abbot Vasculat (St. Jude Medical)	9-13	CE značka 2008
Amplatzer Amulet		12	CE značka 2013 FDA (2021)
Watchman	Boston Scientific Corporation	14	CE značka (2005) FDA (2015)
Watchman FLX		14	CE značka (2019) FDA (2023)
WaveCrest	Biosense Webster	12	CE značka (2013)
Occlutech	Occlutech International AB	12, 14	CE značka (2016)
LAambre	Lifetech Scientific	8-10	CE značka (2016) CFDA (2017)
Ultraseal	Cardia	10-12	CE značka (2016)
<b>Endoepikardiální okludéry</b>			
Lariat	SentreHeart	12	CE značka (2015) FDA pro chirurgické použití (2006)

Watchman byl vyvinut v roce 2002, jde o samoexpandibilní nitinolovou strukturu opatřenou stabilizačními kotvičkami na povrchu. Okludéry typu Amplatzer jsou také samoexpandibilní systémy z nitinololu, sestávají ale, na rozdíl od okludérů Watchman,



ze dvou částí: z proximální diskovité a z distální válcovité části opatřené stabilizačními háčky. Systém Lariat kombinuje endokardiální a epikardiální přístup a umožňuje provedení ligace ouška levé síně. Endokardiální část systému je zavedena transseptálním přístupem, jde o vodič opatřený na distálním konci balonem a magnetem. Ostium ouška je okludováno balonem a pomocí magnetu je endokardiální část spojena s epikardiálním vodičem umístěným v perikardiálním vaku. Následně je na ouško epikardiální cestou naložena sutura, která je dále dotažena a ponechána in situ, zatímco je zbytek instrumentaria extrahován.

Okludér Watchman (Watchman FLX) a Amulet jsou dosud jediné okludéry schválené FDA ve Spojených státech amerických. V Evropě získalo CE certifikaci několik okludérů (tabulka 1), nejčastěji používané jsou dva výše uvedené, Watchman a Amulet; s nimi byly provedeny nejvýznamnější klinické studie, ať už randomizované či observační.

### **1.3.5. Problematika volby velikosti okludéru**

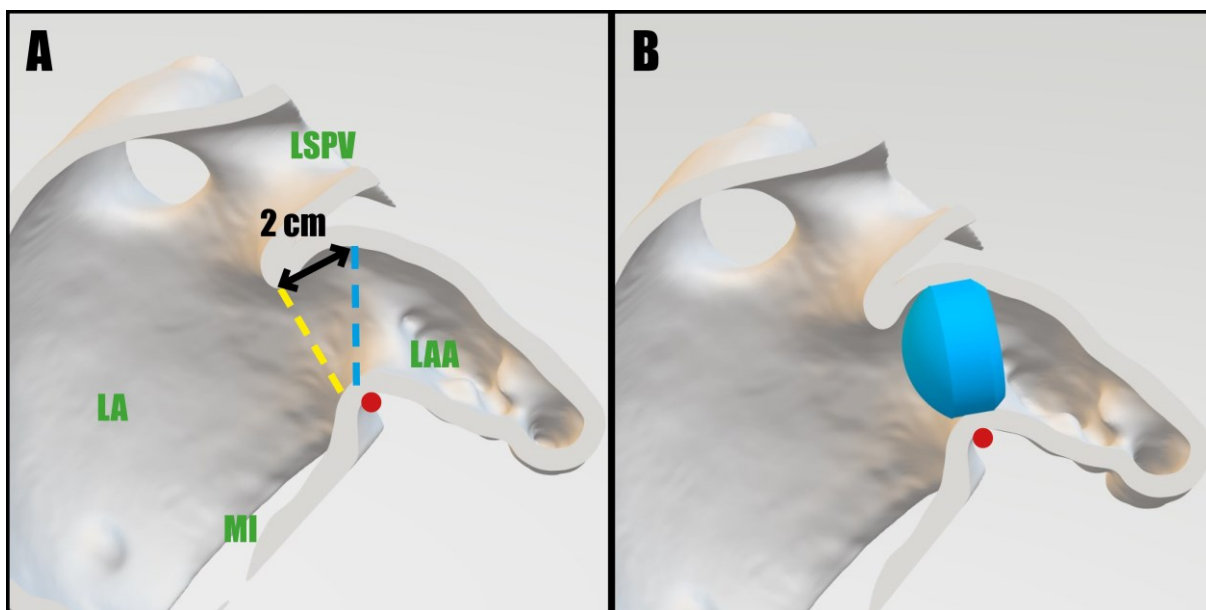
Správná volba velikosti okludéru je jedním z hlavních úkolů preprocedurálního plánování. Pro tento proces je používán termín sizing (termín bez běžně užívaného českého korelátu), pokud je zvolen větší průměr okludéru než je průměr cílové části ouška levé síně, hovoříme o tzv. oversizingu; v opačném případě jde o undersizing. Oversizing je spojen s rizikem tamponády a embolizace okludéru, volba okludéru menšího průměru může vést též k embolizaci okludéru nebo k nedostatečné okluzi ouška levé síně a vzniká tzv. peridevice leak (PDL). Ve studii PROTECT AF byla po 45 dnech od implantace okludéru pozorována přítomnost jakéhokoliv PDL v 40,9 % a přítomnost PDL nad 3 mm v 13,3 % případů (dle TEE) [49]. Ve studii AMULET IDE u nemocných po implantaci okludéru typu Amplatzer Amulet činila po 45 dnech incidence jakéhokoliv PDL 37 %, PDL nad 3 mm 11,2 %. U pacientů po implantaci okludéru typu Watchman byla incidence PDL vyšší: 53,9 % pro jakýkoliv PDL a 25,9 % pro PDL nad 3 mm po 45 dnech od zákroku [50]. Význam přítomnosti PDL po implantaci okludéru je stále předmětem debat a definitivně zodpovědět tuto otázku je nesnadné z několika příčin: (1) výskyt tromboembolických příhod v populaci pacientů po LAAC je nízký, (2) definice signifikantního PDL je arbitrární a nejednotná a (3) nemocní s výraznými PDL obvykle užívají antikoagulační terapii i po proceduře [51]. Teoreticky lze předpokládat, že přítomnost turbulentního proudění v místě nedostatečné okluze ostia ouška levé síně zvyšuje riziko cévní mozkové příhody tím, že brání dostatečné endotelizaci okludéru

a dovoluje přestup trombotických hmot z ouška do levé síně. V poslední době bylo publikováno několik studií, které dokládají, že přítomnost PDL není tak benigní, jak se dříve předpokládalo. V relativně recentní práci Dukkipati s kolegy analyzovali 5letý osud nemocných (N = 1054) po LAAC systémem Watchman (kohorty ze studií PROTECT AF, PREVAIL a registr CAP-2) [52]. Autoři došli k závěru, že přítomnost PDL s rozměrem do 5 mm (prevalence v dané kohortě 38,3 %) je asociována s vyšším rizikem rozvoje ischemické cévní mozkové příhody (HR: 1,94; 95% CI: 1,03 – 3,78; P = 0,04). V roce 2022 publikoval Alkhouli se spolupracovníky data z rozsáhlého registru pacientů (N = 51 333), kteří podstoupili v USA implantaci okludéru mezi lety 2016 a 2019 [53]. Výskyt velkých PDL definovaných jako >5 mm nebyl častý (pod 1 %), malých PDL definovaných jako <5 mm bylo nicméně pozorováno 25 % při vyšetření pomocí TEE 45 dnů od implantace okludéru. Přítomnost těchto malých PDL byla asociována s vyšším rizikem ischemických příhod (HR: 1,15; 95% CI: 1,02 – 1,29), závažných krvácení (HR: 1,11; 95% CI: 1,03 – 1,12) a s vyšším rizikem kompozitu závažných nežádoucích událostí (HR: 1,10; 95% CI: 1,05 – 1,16).

Cílová část ouška levé síně, kam má být okludér umístěn se nazývá landing zone (LZ, bez českého korelátu), její definice a způsob měření jsou specifické pro jednotlivé typy okludérů vzhledem k jejich rozdílnému designu. V této kapitole bude podrobněji rozvedena problematika sizingu pro okludéry typu Watchman a Amplatzer Amulet.

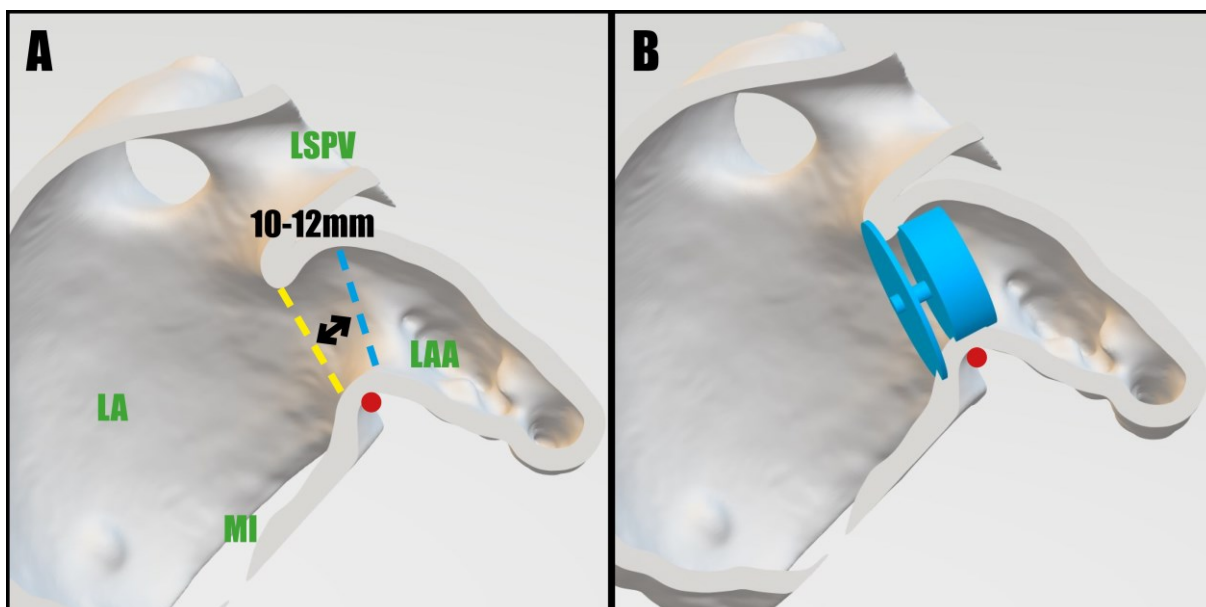
LZ u okludéru Watchman je měřena od ramus circumflexus do bodu, který se nachází na kontralaterální straně ouška levé síně 2 cm distálně od okraje levé horní plicní žíly (obrázek 3). Délka ouška je měřena od roviny jeho ostia po apex. U tohoto typu okludéru je doporučený oversizing o 9-25 %, aby bylo dosaženo komprese okludéru po jeho implantaci o 8-20 % [54].





**Obrázek 3:** A – žlutě rovina ostia ouška levé síně, modře rovina landing zone pro okludér Watchman; B – modře schematicky optimální pozice okludéru typu Watchman; LAA – ouško levé síně, LA – levá síň, LSPV – levá horní plicní žíla, MI – mitrální anulus, červeně průřez ramus circumflexus

U okludéru Amplatzer Amulet je technika měření LZ poněkud odlišná. Je doporučeno měření provádět 10–12 mm distálně od roviny ostia ouška levé síně [54] (obrázek 4). Co se týká velikosti okludéru, má být vybrán průměr širší o 2-4 mm v porovnání s naměřenou šíří ouška v oblasti LZ [55].



**Obrázek 4:** A – žlutě rovina ostia ouška levé síně, modře rovina landing zone pro okludér Amplatzer Amulet; B – modře schematicky optimální pozice okludéru typu Amplatzer Amulet; LAA – ouško levé síně, LA – levá síň, LSPV – levá horní plicní žíla, MI – mitrální anulus, červeně průřez ramus circumflexus

K měření rozměrů LZ je konvenčně používána TEE, CT a peroperační zobrazovací modalita jako je angiografie a v některých centrech také ICE. Naše skupina publikovala v roce 2021 soubor 25 nemocných, u kterých byly porovnávány jednotlivé metody měření LZ: CT, TEE, ICE a angiografie [56]. Postup měření LZ dle CT byl v této práci následující: s použitím multiplanární rekonstrukce byl v rovině LZ změřen perimetr průsvitu ouška ( $o$ , obvod LZ) a průměr ( $d$ ) byl následně vypočítán dle vztahu  $d = o/\pi$ , přímo byl též měřen maximální průměr LZ. Při vzájemném porovnání všech 4 metod měření LZ byla sice patrna signifikantní korelace mezi jednotlivými modalitami, ale taktéž byly přítomny jednoznačné rozdíly ve velikostech LZ dle typu zobrazení. Nejlepší shoda s finálním výběrem okludéru byla pozorována u kalkulovaného průměru LZ pomocí CT (92 %). Při porovnání hodnot naměřených ostatními modalitami (TEE, angiografie, ICE) s průměrem LZ kalkulovaným dle perimetru z CT byly ve všech případech patrné signifikantně vyšší hodnoty naměřené pomocí CT. Nejnižší průměrný rozdíl kalkulovaného perimetru dle CT byl pozorován v porovnání s TEE (-1,88 mm), oproti hodnotám naměřeným ICE byl výraznější (-2,40 mm) a nejvýraznější rozdíl byl pozorován u angiografických měření (-2,84 mm). Tento poznatek je ve shodě s ostatními (převážně menšími, unicentrickými) studiemi zabývajícími se problematikou různých modalit měření LZ [57, 58]. K podobným závěrům dospěl v témže roce i Cho se spolupracovníky [59]. V retrospektivní analýze 62 pacientů byly porovnávány jednotlivé parametry odvozené z CT: maximální a minimální diametr a průměrný diametr odvozený z plochy nebo z obvodu. Průměrný diametr kalkulovaný na základě obvodu LZ se ukázal jako nejlepší prediktor finální velikosti okludéru. Předst totoho přístupu spočívá především v eliminaci chyby vznikající přímým měřením diametru u výrazně oválných oušek levé síně.

### **1.3.6. Problematika lokalizace transseptální punkce**

Jak bylo uvedeno výše, důležitým momentem procedury, a tedy i vhodným předmětem zájmu preprocedurálního plánování, je místo provedení TSP. Pokud je vstup instrumentaria do levé síně lokalizován v neoptimální pozici, je v takovém případě průběh zavaděče nekoaxiální s osou ouška, což jednak činí zákrok obtížnější, ale může také vést ke zvýšení rizika akutních komplikací (tamponáda, embolizace okludéru) nebo přítomnosti PDL po zákroku v důsledku neoptimálního umístění okludéru. V některých případech při nemožnosti uspokojivého uvolnění okludéru v ose ouška je

nutno provést opět TSP v jiné lokalizaci. Dle výrobců dvou nejpoužívanějších typů okludérů je doporučováno u většiny pacientů provedení TSP v postero-inferiorní části fossa ovalis. Jak ukázala klinická praxe, někteří pacienti s laterálněji odstupujícím ouškem levé síně vyžadují provedení TSP v anteriorní části fossa ovalis [60, 61]. Dle zkušeností našeho pracoviště nejde o zanedbatelnou proporcii pacientů.

Evidence v této oblasti je chudá pravděpodobně pro obtížně metodicky uchopitelný problém. Ciobotaru s kolegy publikoval v roce 2018 studii zaměřenou na sizing okludéru s použitím modelů levé síně vyhotovených metodou trojrozměrného (3D) tisku [62]. Populace pacientů sestávala z retrospektivní (N = 55) a prospektivní (N = 21) kohorty. V části manuskriptu se autoři též zabývají optimalizací místa TSP a uvádějí, že v retrospektivní kohortě byla ve všech případech provedená TSP v postero-inferiorním kvadrantu fossa ovalis dle doporučení výrobce. To ale vedlo k nekoaxiální pozici okludéru ve vztahu k ose ouška levé síně u 25 %. Autoři připouštějí, že by *in vitro* simulace před výkonem vedla ke korekci místa TSP u 18 % zákroků. V prospektivní fázi studie, kdy byly výkony navigovány *in vitro* simulací s použitím 3D modelů byla transseptální punkce ve 47 % případů provedena v jiném než postero-inferiorním kvadrantu. To vedlo k redukci případů s nekoaxiální pozicí okludéru (pozorováno pouze u jednoho pacienta (5 %)).

Naše skupina k tomuto tématu publikovala recentně prospektivní multicentrickou studii (N = 60), ve které bylo provedení TSP u LAAC navigováno pomocí *in vitro* simulace s využitím biatriálních modelů vyhotovených pomocí 3D tisku [63]. Hlavním přínosem práce byla možnost přesného zjištění optimálního místa punkce před zákrokem stimulací na 3D modelu. Je zřejmé, že výrobci tradičně doporučované místo punkce (postero-inferiorní), je neoptimální pro implantaci u celé řady pacientů. Podobně jako ve studii Cibotarua byl i v naší práci pozorován významný podíl nemocných, u nichž bylo třeba punkci interatriálního septa provést v jiné než běžně doporučované infero-posteriorní lokalizaci. Frekvence optimálních lokalizací TSP v naší práci byly následující: postero-inferiorní 45,3 %, mid-inferiorní 45,3 % a antero-inferiorní 37,7 %. Více než třetina optimálních punkcí je antero-inferiorně, tedy mimo oblast tradičně doporučovanou výrobcí. Znalost optimálního místa punkce před samotným zákrokem je dle našeho názoru vhodná zejména pro operátory méně zkušené. Zkušený operátor je jednak více zručný v umístění okludéru, jednak je schopen rozpoznat, že z dané punkce zákrok není

možno provést a je třeba provést punkci novou. Naopak méně zkušený operatér z přesné punkce koaxiální s osu ouška může profitovat ve větší míře.

Součástí studie byla i analýza několika dvourozměrných (2D) parametrů odvozených z CT snímků a jejich korelace s optimálními lokalizacemi TSP. Zajímavým zjištěním této analýzy bylo, že velikost úhlu mezi rovinou ostia ouška levé síně a mitrálním anulem v rovině analogické apikální dvoudutinové projekci při transthorakální echokardiografii se signifikantně liší, porovnávané-li pacienty s optimální lokalizací místa TSP v posteriorní části fossa ovalis oproti těm s optimální anteriorní punkcí. Hodnota větší než  $100^\circ$  byla asociována s optimální posteriorní lokalizací a hodnota menší než  $100^\circ$  naopak s anteriorní lokalizací. Především pro centra, která nedisponují 3D tiskem může být znalost tohoto parametru výhodná, neboť jej lze hravě změřit při multiplanární CT rekonstrukci, aniž by bylo nutné vlastnit speciální software.

Dle dostupných dat tedy nelze doporučit jedno univerzální optimální místo TSP, což je jistě dáno výraznou variabilitou v anatomii ouška levé síně a jeho odstupu ze síně a taktéž orientací srdce dle velikosti levé síně a komory, která se liší u pacientů s paroxysmální a permanentní FS. Proto je nutné i této problematice věnovat pozornost při plánování výkonu.

### **1.3.7. Antitrombotická terapie po uzávěru ouška levé síně**

Optimální antitrombotický režim po LAAC je stále předmětem debat. Ve studii PREVAIL [26] i PROTECT AF [25] pacienti po implantaci okludéru užívali po dobu 45 dnů kombinaci ASA 75mg denně a warfarinu, během následujících 6 měsíců duální antitrombotickou terapii ASA 325mg a klopidogrel 75 mg denně a chronicky ASA 325 mg denně. Dle 5letého sledování subjektů z uvedených studií je roční riziko závažných krvácivých komplikací při uvedeném antitrombotickém režimu 3,1 % [64]. Metaanalýza 10 kohortových studií (N = 2440) prokázala pokles incidence závažných krvácení při iniciální terapii DOAC v porovnání s konvenčním režimem (RR: 0,32; 95% CI: 0,11 – 0,92), rozdíl v trombotických komplikacích pozorován nebyl [65]. V roce 2021 byla publikována studie PINNACLE FLX (prospektivní, nerandomizovaná, N = 400), registrační studie okludéru Watchman FLX (nová generace okludéru firmy Boston Scientific), ve které byly v antitrombotickém režimu po implantaci VKA nahrazen DOAC: 45 dnů DOAC + ASA 81–100 mg, dále do 6 měsíců po implantaci ASA ve stejné dávce + klopidogrel 75 mg denně a chronicky pouze ASA [66]. Závažné krvácení během

úvodních 45 dnů se vyskytlo v 3 % případů (95% CI: 1,7 – 5,2) a během 12 měsíců po implantaci okludéru v 7,9 % (95% CI: 5,6 – 11,1). S tímto režimem byl registrován nový okludér, což v podstatě ukončilo využívání původního protokolu s VKA. V témže roce publikoval Della Rocca se spolupracovníky prospektivní nerandomizovanou studii (N = 555) porovnávající standardní antitrombotický režim oproti dlouhodobé léčbě redukovanou dávkou DOAC po implantaci okludéru typu Watchman. Standardní protokol obsahoval plnou dávku DOAC + ASA 81mg denně během prvních 45 dnů, následně ASA 81mg + klopidogrel 75mg denně do šestého měsíce a chronicky pouze ASA 81mg. Experimentální režim zahrnoval v prvních 45 dnech Apixaban 2,5mg denně nebo Rivaroxaban 10mg denně + ASA 81mg denně a dále chronicky pouze DOAC v nezměněné dávce. Během průměrné doby sledování 13 měsíců byla pozorována redukce trombotických příhod (definovaných jako trombóza na okludéru nebo jiná tromboembolická příhoda, HR: 11,3; 95% CI: 1,5 – 84,5) i závažných krvácení (HR: 7,9; 95% CI: 1,1 – 49,9) [67]. Je třeba ale konstatovat, že výběr antitrombotického režimu závisel na zvážení operátora, což představuje jistě zdroj selekčního bias. U nemocných s kontraindikací antikoagulační terapie existují data podporující podávání DAPT po dobu 6 měsíců po implantaci bez použití antikoagulace [68].

Antitrombotický režim po implantaci okludéru typu Amulet na základě výsledků rozsáhlé multicentrické retrospektivní studie (N = 1047, 22 center), kterou publikoval Tzikas se spolupracovníky, sestává z DAPT na 3 měsíce s následnou redukcí na monoterapii ASA [69]. Existují data z observačních studií o srovnatelné bezpečnosti 6týdenní DAPT nebo pouze monoterapie ASA při porovnání s konvenčním režimem [70, 71].

U ostatních typů okludérů nejsou k dispozici data z takto rozsáhlých studií, a proto jsou obvykle antitrombotické režimy odvozeny z poznatků týkajících se okludérů typu Watchman nebo Amulet. Dle rozsáhlé recentně publikované síťové metaanalýzy jsou režimy založené na monoterapii DOAC spojené s nejnižším rizikem tromboembolických i krvácivých příhod. Z režimů bez antikoagulancií je vzhledem k nižší incidenci trombóz asociovaných s okludéry vhodnější DAPT než antiagregační monoterapie [72].

### **1.3.8. Komplikace zákroku**

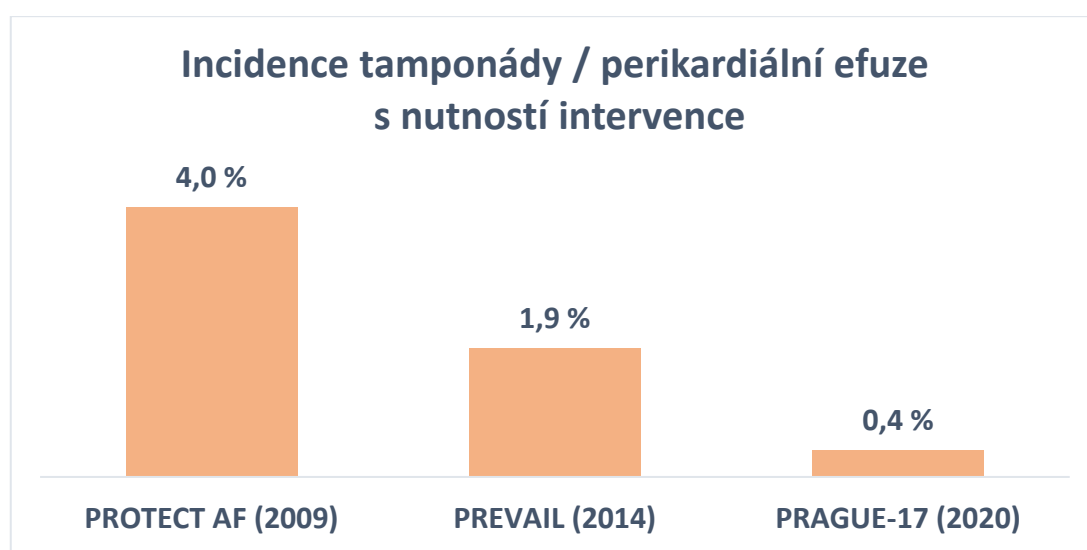
Jako každý intervenční zákrok je i LAAC zatížen množstvím potencionálních komplikací, jejichž spektrum zahrnuje benigní stavy jako jsou hematomy v místě vpichu, ale také závažné situace jako tamponující hemoperikard nebo embolizaci okludéru.

Frekvence jednotlivých komplikací dle poslední velké randomizované studie AMULET IDE zobrazuje tabulka 2, tato data jsou zajímavá také z hlediska přímého porovnání obou nejpoužívanějších okludérů v této studii. Okludér Watchman FLX byl asociován s polovičním rizikem závažných komplikací (tamponáda, embolizace okludéru) v porovnání s okludérem typu Amulet [50].

V průběhu let je patrné snížení incidence periprocedurálních komplikací, jak demonstruje obrázek 5 porovnáující incidenci perikardiální efuze / tamponády vyžadující centézu nebo chirurgické řešení v randomizovaných studiích, kde byla tato data reportována (ve studii AMULET IDE je reportována pouze celková incidence tamponády / perikardiální efuze).

**Tabulka 2:** Frekvence procedurálních komplikací ve studii AMULET IDE [50]

Událost	Amulet N = 903	Watchman FLX N = 896
<b>Perikardiální efuze / tamponáda 0–2 dny po výkonu</b>	12 (1,3 %)	10 (1,1 %)
<b>Perikardiální efuze / tamponáda více než 2 dny po výkonu</b>	10 (1,1 %)	1 (0,1 %)
<b>Embolizace okludéru</b>	6 (0,6 %)	2 (0,2 %)
<b>Komplikace cévního přístupu</b>	3 (0,3 %)	3 (0,3 %)
<b>Ischemická cévní mozková příhoda</b>	0	1 (0,1 %)



**Obrázek 5:** Graf zobrazující incidenci postprocedurální tamponády srdeční nebo perikardiální efuze vyžadující intervenci ve studiích PROTECT AF, PREVAIL a PRAGUE-17 [25-27]

Pokles incidence procedurálních komplikací v mladších studiích je vysvětlován především dvěma skutečnostmi: (1) zlepšující se schopnosti operatérů a (2) dostupností sofistikovanějších zobrazovacích metod, které lze využít v rámci preprocedurální přípravy. Neoptimální výběr velikosti okludéru (tzv. undersizing ale i oversizing) může vést k jeho embolizaci, opakované recapture manévry jsou naopak rizikové především kvůli riziku rozvoje hemoperikardu v důsledku opakované traumatizace stěny ouška kotvícími háčky okludéru. Jak je patrné z uvedených dat, inovace v zobrazovacích metodách a technologický pokrok obecně je důležitou součástí prevence procedurálních komplikací.

### 1.3.9. Evidence

Dosud byly publikovány dvě randomizované studie porovnávající bezpečnost a účinnost LAAC pomocí systému Watchman s antikoagulační terapií VKA – studie PROTECT AF [25] a PREVAIL [26].

Studie PROTECT AF představovala historicky první randomizovanou studii hodnotící LAAC. Do této studie bylo zahrnuto 707 subjektů randomizovaných v poměru 2:1 k implantaci okludéru, nebo ke konvenční systémové antikoagulační terapii VKA. Téměř 50 % nemocných bylo starších 75 let a u asi 25 % byla známa diagnóza srdečního selhání. Z hlediska rizika kardioembolizační příhody šlo o méně rizikovou kohortu (asi u dvou třetin subjektů v obou ramenech CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skóre 1 nebo 2). Průměrná doba sledování ve studii PROTECT-AF činila 18 měsíců. Primární sdružený účinnostní cíl byl definovaný jako iktus, systémová embolizace, úmrtí z kardiovaskulárních či neobjasněných příčin. Co se týká efektivity, byla prokázána noninferiorita intervenčního přístupu (pravděpodobnost noninferiority nad 99,9 %). Byl pozorován též trend ke zlepšení celkové i kardiovaskulární mortality v intervenčním rameni studie. Stran bezpečnostních cílů, byl pozorován vyšší výskyt primárního sdruženého bezpečnostního cíle v intervenčním rameni studie (7,4 %) v porovnání s kontrolní skupinou (4,4 %). Nejčastěji zastoupenou složkou bezpečnostního cíle byl hemoperikard vyžadující perkutánní nebo chirurgickou intervenci (4,8 % v intervenčním rameni).

Ve studii PREVAIL bylo zahrnuto 407 subjektů, kteří byli též randomizováni v poměru 2:1 k antikoagulační terapii VKA, nebo k LAAC. V této studii nebyla prokázána noninferiorita intervenčního ramene pro primární sdružený cíl (cévní mozková příhoda, systémová embolizace, úmrtí z kardiovaskulárních nebo neobjasněných příčin).

Důvodem této skutečnosti nebyl vysoký výskyt událostí v intervenčním rameni studie, naopak byl pozorován velmi nízký výskyt událostí v kontrolní skupině. Jedním z klíčových pozorování této studie je nicméně pokles incidence nežádoucích událostí spojených s LAAC v porovnání se studií PROTECT-AF (4,2 % vs. 8,7 %; P = 0,004), což bývá vysvětlováno zvyšující se zkušeností operatérů a lepší dostupností kvalitnějších zobrazovacích metod během mladší studie PREVAIL.

V metaanalýze těchto studií s 5letým sledováním nemocných nebyl stran efektivity pozorován signifikantní rozdíl. Ve skupině nemocných po LAAC byla nicméně patrna signifikantně nižší incidence hemorhagických iktů, úmrtí z jakékoliv příčiny, iktů se závažným neurologickým deficitem nebo závažných krvácení bez asociace s intervencí [64].

Multicentrický registr EWOLUTION zahrnující více než 1000 pacientů (47 center z 13 zemí) s provedeným LAAC pomocí okludéru Watchman poskytuje data „z reálného světa“ týkající se časného pooperačního období [73] i ročního [74] a 2letého [75] sledování. Akutního úspěchu při implantaci bylo dosaženo u 98,5 % pacientů. Nežádoucí události spojené s procedurou (do 7 dnů od zákroku) byly zaznamenány u 2,8 % subjektů, což potvrzuje klesající trend při srovnání se studiemi PROTECT-AF a PREVAIL. Během ročního sledování po provedení intervence činila incidence iktu 1,1 % při průměrné hodnotě CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skóre 4,5 a absenci antikoagulační terapie u 73 % pacientů pro její absolutní kontraindikaci. Nízkou incidence iktu u této populace potvrdila i data z 2letého sledování.

Bezpečnost a účinnost systému Amplatzer Amulet byla testována v několika nerandomizovaných studiích. Lze uvést například italský registr zahrnující asi 600 pacientů s vysokým rizikem ischemických i krvácivých událostí (průměrné CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 4,2, průměrné HAS-BLED 3,2) [76]. Autoři reportují vysoké procento akutního úspěchu po implantaci okludéru (95,4 %) s 6,2% incidencí periprocedurálních komplikací. V porovnání s předpokládanými riziky výskytu ischemických, respektive krvácivých událostí dle skórovacích systémů, došlo u studované kohorty k relativní redukci rizika přibližně o 50 % pro ischemické a o 40 % pro krvácivé příhody. Jinou observační multicentrickou studii publikoval Tzikas se spolupracovníky v roce 2015. Tato práce zahrnovala přes 1000 pacientů. Roční výskyt iktů nebo systémových embolizací činil 2,3 % (téměř 60% relativní redukce rizika oproti predikci na základě



CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc), v podobné míře bylo redukováno predikované riziko krvácivých příhod (61 %) [69].

Ani jedna ze zmíněných randomizovaných studií nezahrnovala nemocné s absolutní kontraindikací k orální antikoagulační terapii, což je ale v současné době hlavní klinická indikace LAAC. Studie ASAP TOO (NCT02928497), která jako jediná porovnávala LAAC s žádnou antitrombotickou léčbou u pacientů s kontraindikací k jejímu dlouhodobému podávání byla bohužel předčasně ukončena. Ve většině observačních studií s pacienty kontraindikovanými k systémové antikoagulační terapii jde navíc o kontraindikaci k VKA. To ale nemusí znamenat kontraindikaci k antikoagulační terapii obecně vzhledem k dostupnosti DOAC, u kterých byla v randomizovaných studiích pozorována nižší incidence krvácivých příhod v porovnání s VKA [10, 16-18]. Otázkou porovnání strategie LAAC s antikoagulační terapií DOAC se zabývala multicentrická prospektivní randomizovaná kontrolovaná studie PRAGUE-17 [27]. V této studii bylo 402 pacientů randomizováno v poměru 1:1 k LAAC (přibližně 2/3 Amulet a 1/3 Watchman), nebo k antikoagulační terapii DOAC (v 95,5 % apixaban). Studie prokázala noninferioritu intervence pro výskyt sdruženého cíle sestávajícího z cévní mozkové příhody jakékoliv etiologie, klinicky signifikantního krvácení a úmrtí z kardiovaskulární příčiny.

Zatím jediná randomizovaná studie přímo porovnávající oba nejpoužívanější typy okludérů byla studie Amulet IDE publikovaná v roce 2021 [50]. V této studii bylo zařazeno 1878 pacientů randomizovaných v poměru 1:1 k implantaci okludéru typu Amulet, nebo Watchman. Byly hodnoceny 2 primární kompozitní cíle: (1) bezpečnostní (procedurální komplikace, smrt z jakékoliv příčiny nebo významné krvácení během 12 měsíců) a (2) účinnostní (ischemický iktus nebo systémová embolizace během 18 měsíců). Pro oba primární cíle byla prokázána noninferiorita okludéru Amulet k okludéru Watchman (P <0,001 v obou případech). Ze sekundárních cílů byla u pacientů po implantaci okludéru Amulet pozorována častěji kompletní okluze ouška levé síně (98,9 % vs. 96,8 %; P = 0,003), ale také vyšší incidence procedurálních komplikací (4,5 % vs. 2,5 %), z nichž dominantní byla srdeční tamponáda.

V současné době probíhají dvě velké randomizované studie porovnávající LAAC jako metodu první volby proti konvenční antikoagulační terapii u nemocných s FS,

kteří antitrombotickou terapii tolerují (CHAMPION-AF (NCT04394546), CATALYST (NCT04226547)).

### **1.3.10. Redukce rizika krvácení po uzavěru ouška levé síně**

Co se týká důkazů o snížení rizika krvácení u nemocných po LAAC v porovnání se systémovou antikoagulační terapií, Branný se spolupracovníky publikovali v roce 2023 subanalýzu studie PRAGUE-17 s průměrnou dobou sledování nemocných 3,5 roku [77]. Obě ramena (LAAC vs. DOAC) v této randomizované studii byla porovnatelná, co se týká průměrného HAS-BLED skóre ( $3,0 \pm 0,9$  vs.  $3,1 \pm 0,9$ ;  $P = 0,17$ ), anamnézy předchozího krvácení (45,3 % vs. 50,7 %;  $P = 0,27$ ) nebo známé predispozice ke krvácení (47,3 % vs. 54,2 %;  $P = 0,16$ ). Nebyl pozorován statisticky významný rozdíl ve výskytu jakéhokoliv krvácení (4,3 % ročně vs. 5,89 % ročně;  $P = 0,28$ ), při porovnání neprocedurálních krvácivých příhod byla nicméně patrna signifikantně nižší roční incidence ve skupině pacientů po LAAC (3,41 % ročně vs. 5,89 % ročně;  $P = 0,039$ ).

V roce 2023 byla publikována metaanalýza 3 randomizovaných studií [78]. U nemocných po LAAC bylo v porovnání s nemocnými užívajícími systémovou antikoagulaci pozorováno signifikantně nižší riziko hemorhagického iktu (HR: 0,24; 95% CI: 0,09 – 0,61;  $P = 0,003$ ) a riziko závažných neprocedurálních krvácení (HR: 0,52; 95% CI: 0,37 – 0,74;  $P < 0,001$ ).

Data z několika studií prokazují, že u nemocných po LAAC dochází ke snížení rizika krvácení v čase. Například analýza více než 1 000 pacientů (82,8 % s kontraindikací k antikoagulaci), kterou publikoval Hildick-Smith se spolupracovníky, ukázala, že roční riziko závažného krvácení klesá z 10,1 % během prvního roku od výkonu na 4,0 % [79]. Jiná observační práce srovnávající kohortu 1 078 nemocných po LAAC s kontrolní skupinou (propensity score matching založený na proměnných CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc a HAS-BLED skóre) léčenou DOAC dokumentuje, že po 3 měsících od zákroku dochází k poklesu rizika krvácení u nemocných po LAAC, přičemž s časem se rozdíl v obou skupinách zvyrazňuje [80]. K podobným závěrům dochází i studie APPLY porovnávající 500 pacientů po LAAC s kontrolní skupinou užívající DOAC pomocí propensity score matching. Byla pozorována signifikantně nižší incidence závažných krvácení u pacientů po LAAC (HR: 0,39; 95% CI: 0,26 – 0,61) s rozdílem narůstajícím v průběhu času [81].

### **1.3.11. Stanoviska odborných společností**

Doporučení Evropské kardiologické společnosti pro FS z roku 2020 [82] umožňují zvážit LAAC u pacientů s kontraindikací chronické antikoagulační léčby (třída doporučení IIb při úrovni důkazů B). Zcela recentně publikovaná doporučení Americké kardiologické společnosti pro léčbu FS doporučují ve stejné třídě a při stejné úrovni evidence zvážit provedení LAAC u nemocných se zvýšeným rizikem ischemického iktu a s kontraindikací chronické antikoagulační terapie [83]. Autoři tohoto dokumentu dále zdůrazňují nutnost zvážení periprocedurálního rizika a faktu, že evidence orální antikoagulační terapie v prevenci ischemické cévní mozkové příhody je robustnější. Americká doporučení z roku 2021 pro léčbu a prevenci cévní mozkové příhody doporučují (třída doporučení IIb, úroveň důkazů B) zvážit provedení LAAC u nemocných po iktu nebo tranzitorní ischemické atace, kteří netolerují dlouhodobou antikoagulaci, ale jsou schopni tolerovat tuto léčbu po dobu 45 dnů [84]. Relativně nízká třída doporučení LAAC procedury v citovaných dokumentech je dána absencí velkých randomizovaných studií, které zahrnují ve větší míře populaci nemocných s kontraindikací antikoagulační terapie.

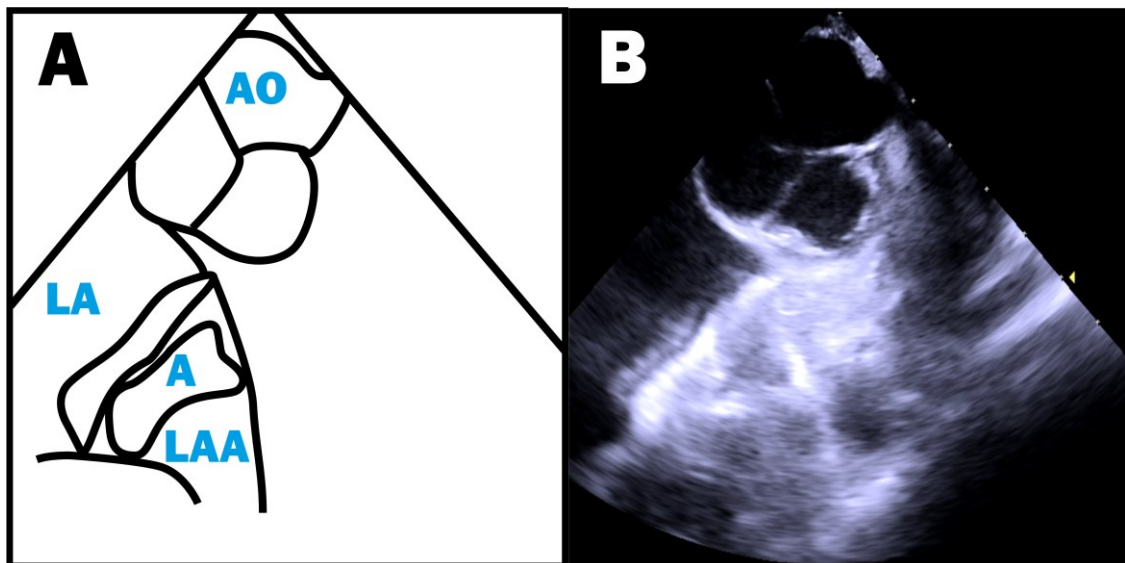
## **1.4. Konvenční zobrazovací metody v preprocedurálním plánování katetrizačního uzávěru ouška levé síně**

Interindividuální variabilita v anatomii ouška levé síně (jako například rozdílný počet laloků, různá šíře, zakřivení nebo délka) může být příčinou obtížného zavedení okludéru do optimální pozice. V takovém případě je zákrok prolongovaný, okludér bývá z ostia ouška levé síně zatahován zpět do zavaděče (tzv. recapture manévr) nebo může být nutné opětovné provedení transseptální punkce a v konečném důsledku je zvyšováno riziko komplikací procedury. Incidence závažných komplikací ve studii PREVAIL například činila 4,5 % [26].

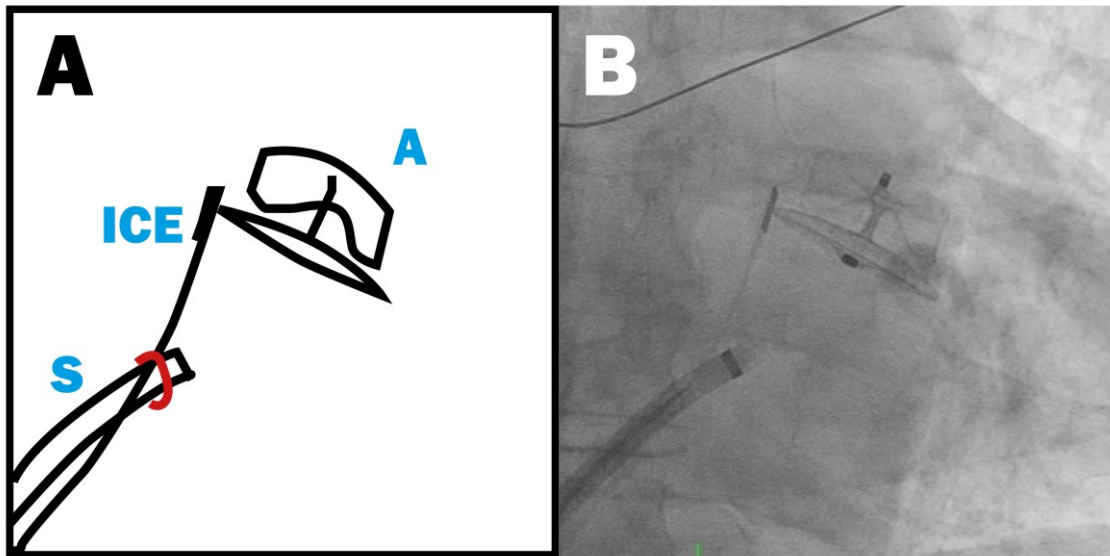
Jednou z hlavních možností, jak minimalizovat riziko periprocedurálních komplikací, je důsledné preprocedurální plánování s ohledem na interindividuální variabilitu anatomie srdečních oddílů a ouška levé síně. Zlatým standardem je použití CT a TEE. K armamentáriu zobrazovacích metod se později připojila také ICE. 2D technologie byly s postupem času a lepšími se technickými možnostmi doplňovány 3D metodami jako například segmentací a konstrukcí 3D virtuálních modelů vycházejících z dat CT vyšetření nebo 3D echokardiografií.

Zpočátku byla před LAAC využívána jícnová echokardiografie. CT jako součást preprocedurálního plánování se v literatuře začíná objevovat v roce 2011 [85].

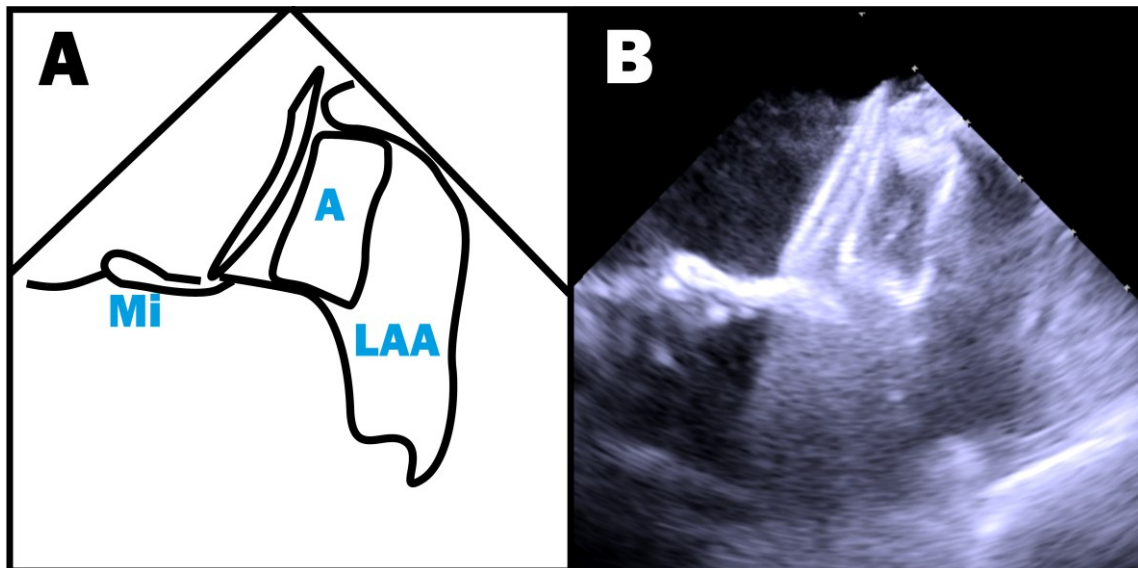
Výhodou využití ICE během LAAC je především možnost provedení výkonu bez TEE, není tedy nutná přítomnost echokardiografisty a je možné provedení výkonu pouze v lehčí analgosedaci. Porovnáním ICE a TEE se zabývalo několik studií a nebyl nalezen rozdíl mezi akutním úspěchem implantace okludéru [86, 87]. Základní echokardiografická projekce při použití ICE vychází z pozice sondy v pravé síni. Dále je možné též sondu umístit do výtokového traktu pravé komory a získat tak projekci analogickou s echokardiografickou projekcí krátké osy v úrovni aortální chlopně (~50° při TEE) (obrázek 6). Ke kvalitnímu zobrazení proximálního segmentu ouška levé síně je obvykle ale nutné zavedení intrakardiální echokardiografické sondy transseptálně [88]. To je obvykle realizováno po provedení transseptální punkce s použitím SL1 zavaděče. Touto cestou je do levé síně zaveden vodič, po kterém je následně interatriální septum dilatováno zavaděčem s dilatátorem dedikovaným pro zavedení okludéru. Skrz dilatovaný otvor punkce je následně pod echokardiografickou a skiaskopickou kontrolou následně do levé síně zavedena intrakardiální echokardiografická sonda (obrázek 7 a 8).



**Obrázek 6:** intrakardiální echokardiografie, projekce z výtokového traktu pravé komory; A: schematické znázornění, A – zavedený okludér typu Amulet, LAA – ouška levé síně, AO- aortální chlopeň, LA- levá síň, (archiv autora)



**Obrázek 7:** skiaskopie po implantaci okludéru (identický pacient jako na obrázku XY); A: schematické znázornění, S – zavaděč pro implantaci okludéru, ICE – intrakardiální echokardiografická sonda, A – implantovaný okludér typu Amplatzer Amulet, červeně místo průchodu meziširovou přepážkou; B: reálný snímek (archiv autora)



**Obrázek 8:** intrakardiální echokardiografie (identický pacient jako na obrázku XY), projekce z levé síně; A: schematické znázornění, A – zavedený okludér typu Amulet, LAA – ouško levé síně, Mi – mitrální anulus; B: reálný snímek (archiv autora)

V roce 2015 bylo publikováno využití 3D tisku, nové trojrozměrné metody, v plánování LAAC. Doménou využití 3D tisku byl prakticky výhradně sizing okludéru, což je jeden z kritických momentů preprocedurálního plánování [89].

## 1.5. Základní teorie 3D tisku a jeho aplikace v kardiologii

3D tisk lze rozdělit do 3 kategorií v závislosti na použité technologii: (A) materiál v podobě tiskové struny je extrudovaný tiskovou hlavou (například technologie fused filament fabrication (FFF)), (B) tekutý materiál je v rámci vrstvy vytvrzován v definovaných oblastech (například technologie stereolitografie) a (C) materiál v podobě jemného prášku je sinterován (spékán) laserem (technologie selective laser sintering) [90]. V rámci našeho projektu byla použita technologie FFF především ze dvou důvodů: vyšší spolehlivost tisku s elastickými materiály a možnost tisku modelů větších rozměrů. Používána byla tiskárna kartézského typu, který je založen na pohybu po třech lineárních na sebe kolmých osách (X, Y, Z). Tisková hlava (extruder) se pohybuje po osách X a Z, podložka po jiné ose (Y).

3D tisk v kardiologii a v oblasti kardiovaskulárních věd obecně je využíván jako (A) nástroj edukace, (B) v preklinickém vývoji a (C) v klinické praxi coby možnost personalizace medicíny.

Na modelech konstruovaných pomocí 3D tisku jsou založeny například některé systémy určené pro cvičení lékařů v tréninku. V roce 2017 skupina z Newcastleu publikovala data o možnosti využití 3D tištěného modelu k endovaskulárnímu tréninku [91]. S výhodou je metoda 3D tisku využívána například pro trénink u vzácných patologií jako jsou například vrozené vývojové vady [92].

V preklinickém vývoji nalézá 3D tisk využití například v *in vitro* studiu hemodynamiky při konstrukci umělých oběhových modelů [93]. Konkrétními aplikacemi jsou například modelace problematiky mechanických oběhových podpor nebo náhrad mitrální či aortální chlopně [94].

Z klinického pohledu se v literatuře objevuje stále více dat o možnosti využití 3D tisku v preprocedurálním plánování zákroků. LAAC je metodou, kde byla dosud tato modalita studována v největší míře. Je to dáno variabilní anatomii, která je v mnoha případech obtížně zobrazitelná 2D technologiemi, a dále též nutností přesné volby okludéru a prevence periprocedurálních komplikací. V roce 2017 byla publikována studie o proveditelnosti využití 3D tisku při výběru velikosti okludéru. Šlo o kohortu 29 pacientů, z nichž u 12 byl použit Amplatzer a u 17 Watchman. U první skupiny byla signifikantní (Linův koeficient 0,315 (95% CI: (-0,175) – 0,680; P = 0,203)) korelace mezi výběrem velikosti okludéru na základě 3D tisku a skutečným výběrem během

výkonu (operatér zaslepen k výsledku plánování pomocí 3D tisku). U kohorty s implantovaným okludérem typu Watchman signifikantní korelace pozorována nebyla. Není bez zajímavosti, že selhání procedury pro nemožnost výběru vhodné velikosti okludéru bylo na základě plánování pomocí 3D tisku predikováno u všech pacientů (N = 2), u nichž k selhání došlo [58]. O rok později publikoval Obasare s kolegy kohortu 24 pacientů, z nichž u 14 byl proveden před zákrokem 3D tisk k sizingu okludéru, u všech bylo provedeno TEE [95]. Shoda s finálním výběrem okludéru byla u 3D tisku 100 %, zatímco u TEE pouze 60 % (P = 0,02). Využití 3D tisku též vedlo ke snížení celkového času procedury. Podobné závěry předkládá práce francouzských autorů z roku 2018. Ti popsali kohortu 76 pacientů (AMULET u 67 a ACP okludér u 9) sestávající z retrospektivní části (N = 55) a z prospektivní části (N = 21). U retrospektivní části byl výsledek sizingu dle 3D tisku post hoc porovnán s velikostí okludéru zvolenou při zákroku. Rozdíl mezi velikostí implantovaného okludéru a velikostí zvolenou post hoc dle 3D tisku byl nejlepším prediktorem přítomnosti PDL (plocha pod křivkou (AUC) 0,88; 95% CI: 0,77 – 0,99) v porovnání s konvenčními metodami sizingu. V prospektivní části studie vedlo použití 3D tisku ke snížení relativního množství použitých okludérů ( $1,05 \pm 0,21$  vs.  $1,20 \pm 0,52$  okludéru na 1 zákrok, P = 0,04) a ke snížení incidence PDL (5 % vs. 27 %, P < 0,01). V této studii též autoři poukazují na možnost využití 3D tisku v hodnocení optimálního místa TSP.

V menší míře je možné využití 3D tisku i u dalších nekoronárních intervencí. Skupina z Mnichova již například v roce 2012 publikovala in vitro simulaci pomocí 3D modelu po fatální komplikaci (okluzi koronárních tepen v důsledku nezvyklé anatomie) transkatetrové náhrady aortální chlopně (TAVR) [96]. V jiné studii Fujita se spolupracovníky stanovili na základě multivariantní logistické regrese retrospektivní kohorty 162 pacientů dva nezávislé prediktory implantace trvalého kardiostimulátoru po TAVR: preexistující blok pravého raménka Tawarova a výrazná kalcifikace levého koronárního cípu. Součástí studie byla i simulace procedury s využitím 3D tištěného modelu s rigidním levým koronárním cípem. Tato simulace ozřejmila mechanismus poškození převodního systému, který je způsoben deviací osy implantované chlopně směrem ke komisuře mezi pravým a nekoronárním cípem aortální chlopně v důsledku rigidity levého koronárního cípu [97].



Cennou modalitou je 3D tisk v plánování intervenčních a operačních výkonů u vrozených vývojových vad srdce. Je popsáno využití 3D tisku u operace dvojitokové pravé komory [98], Fallotovy tetralogie [99], hypoplastické levé komory [100].

## 1.6. Závěr

Incidence i prevalence FS v poslední době stále roste. Důvodem je především prodlužující se délka života, která jednak představuje nejrizikovější faktor FS, ale kromě toho je nejvýznamnějším rizikovým faktorem kardioembolizační příhody u nemocných s již přítomnou FS. Z dalších faktorů podílejících se na rostoucí incidenci FS je zlepšení léčby kardiovaskulárních i nekardiovaskulárních onemocnění – riziko FS například u pacientů po infarktu myokardu nebo po TAVR je vysoké. Z těchto důvodů bude téma prevence kardioembolizace, jednoho ze dvou nejvýznamnějších rizik FS, stále aktuálnější, a to jak ve formě farmakologické, tak nefarmakologické. To dokládají rostoucí počty LAAC. V současné době probíhají další dvě velké významné studie porovnávající LAAC s léčbou DOAC, a sice CHAMPION a CATALYST (druhá i na našem pracovišti), jejich výsledky budou známy přibližně za dva roky.

Nejen LAAC, ale i dalších intervenčních zákroků v kardiologii v současné době významně přibývá. To na jednu stranu s sebou nese nároky na zrychlení a zjednodušení, na druhou stranu je třeba zachovat bezpečnost a přesnost. Preprocedurální příprava v tom hraje značnou roli, například v řadě center je preprocedurální CT před každou TAVR procedurou rutinním vyšetřením. Podobně je tomu u LAAC, plánování umožňuje identifikovat například pacienty s neobvyklou anatomíí ouška levé síně, definovat optimální místo TSP nebo změřit velikost okludéru, což zákrok značně zjednodušuje. Se současným rozvojem zobrazovacích metod a se stále se rozvíjejícími možnostmi softwarového zpracování takto získaných dat (jako je například 3D tisk nebo virtuální realita) lze očekávat pokles i nadále snížení incidence procedurálních komplikací a rozšíření zákroků do center s menšími objemy výkonů.



## **Výsledky vlastního výzkumu**

## 2. Transseptální punkce při intervenčním uzávěru ouška levé síně navigovaná pomocí 3D tisku a multiplanární CT rekonstrukce

### 2.1. Úvod

Interindividuální variabilita v anatomii ouška levé síně představuje mnohdy výzvu při provedení LAAC. Rozdílné mohou být nejen rozměry ouška, ale i jeho tvar a orientace vzhledem k ostatním anatomickým strukturám jako je například interatriální septum nebo mitrální anulus. Pro optimální provedení LAAC jsou z hlediska techniky zákroku klíčové 2 momenty: (1) provedení TSP v optimální lokalizaci a (2) správná volba velikosti okludéru. Pokud jsou tyto aspekty zákroku součástí důkladného preprocedurálního plánování, lze tak předejít periprocedurálním komplikacím nebo neuspokojivé okluzi ouška.

Dle aktuálních doporučení má být TSP v naprosté většině případů provedena v infero-posteriorní části fossa ovalis [60, 61]. Klinická praxe nás nicméně opakovaně poučila o tom, že nemalá část nemocných vyžaduje provedení TSP naopak anteriorně. To lze vysvětlit výrazně laterálním odstupem ouška, jenž znemožňuje dosažení koaxiální pozice zavaděče při posteriorní punkci.

3D tisk představuje dostupnou metodu, kterou lze k preprocedurálnímu plánování využít, což bylo prokázala řada studií zabývajících se sizingem okludérů. V rámci tohoto projektu byla metoda 3D tisku poprvé využita ke konstrukci biatriálních 3D modelů, které byly následně využity k *in vitro* simulaci TSP. Konstrukce biatriálních modelů je technologicky náročnější v porovnání s 3D tiskem modelů levé síně kvůli nedostatečné náplni pravé síně kontrastní látkou během fáze, v níž je optimálně zobrazena síň levá. Je proto nutné velmi přesné manuální segmentování.

Hlavní hypotéza tohoto projektu byl předpoklad, že infero-posteriorní segment fossa ovalis není univerzální optimální lokalizací TSP, jak deklarují doporučení odborných společností a výrobců okludérů. Cíle této studie byly následující: (1) posoudit proveditelnost konceptu navigace transseptální punkce pomocí biatriálního 3D tištěného modelu, (2) analyzovat distribuci optimálních lokalizací TSP a (3) nalézt 2D parametr, který by mohl sloužit k predikci optimálního místa TSP.

## 2.2. Metody

### 2.2.1. Design studie

Předkládaná práce je prospektivní kohortovou studií. Screeningem pro zařazení do studie prošli všichni pacienti, kteří podstoupili LAAC mezi 1. únorem 2021 a 1. březnem 2023. Nejprve šlo o unicentrickou studii (Kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha (Česká republika)), ostatní 4 kardiocentra<sup>1</sup> se do projektu zapojila později. Do studie byli zařazení nemocní, kteří splnili následující vstupní kritéria: věk nad 18 let, podpis informovaného souhlasu a indikace k LAAC dle platných doporučení odborných společností. Výstupní kritéria byla definována následovně: trombus v oušku levé síně detekovaný zobrazovacími vyšetřeními před výkonem, nedostatečná kvalita CT zobrazení nebo provedené 3D tisku, závažná renální insuficience (definována jako pokles glomerulární filtrace pod 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebo ostatní individuální kontraindikace (specifikovány níže). Před samotným zákrokem byl u všech subjektů vyhotoven biatriální model pomocí 3D tisku. Ten byl následně použit k *in vitro* simulaci TSP, pomocí níž byly stanoveny optimální lokalizace TSP, které vedly k nejlepší pozici instrumentaria ve vztahu k ose ouška levé síně.

Výsledky simulace byly reportovány operatérovi, který na základě těchto informací, pokud možno, provedl TSP během výkonu v předpokládané optimální lokalizaci. K peroperační navigaci bylo využíváno TEE nebo ICE. V dalším kroku byla stanovena korelace mezi doporučeným a skutečným místem TSP a průběhem výkonu. Studie byla schválena lokálními etickými komisemi všech zúčastněných center. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas s účastí v této klinické studii. Protokol studie byl publikován na webu [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05743322) (NCT05743322).

### 2.2.2. CT akvizice

CT bylo u pacientů zařazených do studie provedeno 7–30 dnů před výkonem. Všechna zúčastněná centra používala jednotný protokol zobrazení. Na našem pracovišti byl používán Siemens Drive 2 x 128- series CT scanner (Siemens Healthineers, Erlangen, Německo). Technické parametry byly následující: napětí 100 kV, proud 230 mA

---

<sup>1</sup> II. interní klinika Všeobecné fakultní nemocnice, Praha (Česká republika); Interní kardiologická klinika Fakultní nemocnice Brno Bohunice, Brno (Česká republika); Kardiocentrum AGEL, Pardubice (Česká republika) a Kardiocentrum Nitra, Nitra (Slovenská republika)

s využitím CARE Dose 4D (automatická kontrola expozice), kolimace 128 x 0,62 mm, pitch faktor 0,17 a tloušťka řezu 0,6 mm. CT vyšetření byla prováděna v ambulantním režimu, proto nebylo součástí protokolu intravenózní podávání tekutin.

Kontrastní látka (Iomeron, Bracco Imaging, Konstanz, Německo) byla aplikována ve 3 fázích: (1) 60ml rychlostí 4,0 ml/s, (2) 40 ml 25% roztoku kontrastní látky a fyziologického roztoku a (3) proplach 30 ml fyziologického roztoku rychlostí 4,0 ml/s. Při akvizici snímků bylo využívání retrospektivního elektrokardiografického hradlování s rekonstrukcí obrazu v enddiastole (typicky cca 70 % R-R intervalu).

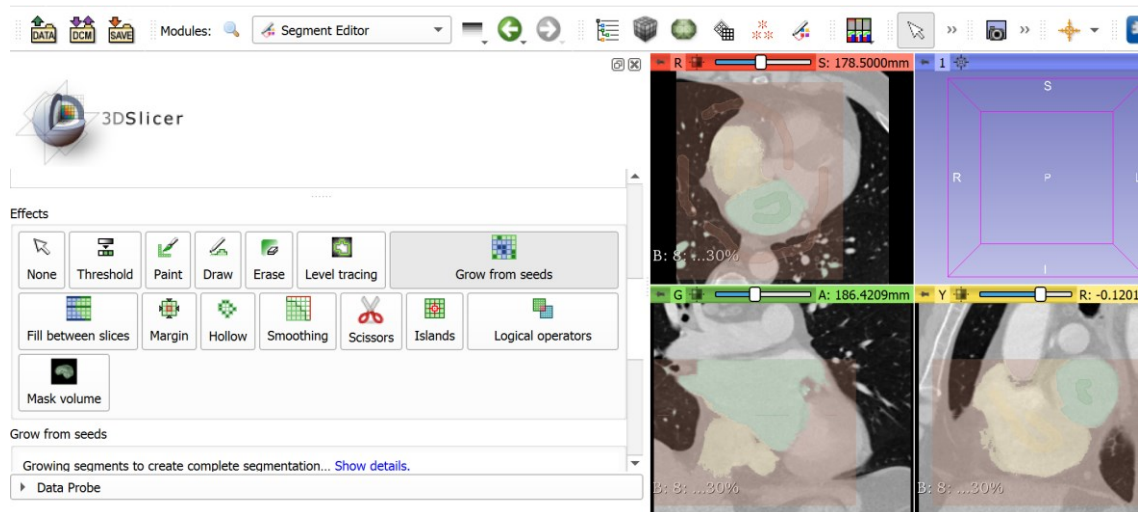
### **2.2.3. Multiplanární CT rekonstrukce**

CT snímky byly analyzovány pomocí programu FluoroCT 3.2 pro operační systém X 10.11 (aplikaci vyvinul P. Theriault-Lauzier). Cílem multiplanární rekonstrukce bylo změření následujících parametrů: ostium ouška levé síně, obvod LZ, tzv. ovality index ouška v rovině LZ (poměr minimálního diametru k maximálnímu). Plocha ostia ouška levé síně byla měřena v rovině protínající ramus circumflexus a okraj hrany mezi ouškem a levostrannými plicními žilami. Pro okludéry typu amulet byla LZ měřena 10-12 mm distálně od roviny ostia. Pro systém Watchman byl diametr LZ měřen od ramus circumflexus k bodu na protilehlé stěně ouška uloženému asi 1-2 cm hlouběji. Dále byly měřeny další 3 parametry: (1) úhel mezi rovinou ostia ouška levé síně a přímkou procházející úpony mitrální chlopně v sagitální rovině (analogicky apikální dvoudutinové projekci při echokardiografii), (2) úhel doplňující k úhlu mezi ostiem ouška levé síně a interatriálním septem v sagitální a (3) frontální rovině.

### **2.2.4. Segmentace a 3D tisk**

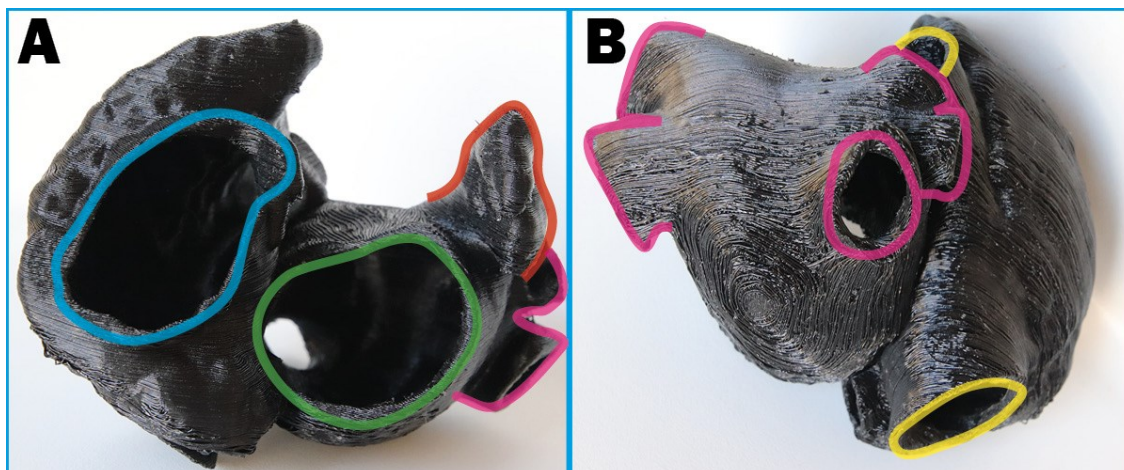
K segmentaci byl používán program Mimics 24.0 a Matic 16.0 (Materialise, Leuven, Belgie) nebo program 3D Slicer 4.11.20210226 (The Slicer Community, [www.slicer.org](http://www.slicer.org)) (obrázek 9). Data z CT využívána k segmentaci byla ukládána ve standardním Digital Imaging and COmmunications in Medicine (DICOM) formátu. Co se týká techniky segmentace, byla ve většině případů použita automatická detekce hranice s možností manuální korekce. Manuální korekce hranic jednotlivých segmentů byla obvykle využívána při segmentaci pravé síně. U několika modelů byla pravá síň z důvodu nedostatečné náplně kontrastní látkou segmentována výlučně manuálně, což obvykle

zkušenému technikovi nebo lékaři (s provedenými více než 10 segmentacemi) trvalo přibližně 30 minut.



**Obrázek 9:** Segmentace biatriálního modelu v programu SD Slicer

Každý model zahrnoval obě síně, části plicních žil a části horní a dolní duté žíly (obrázek 10). Aby byla zachována integrita modelu, byla obvykle zvolena 3mm tloušťka stěny. Po dokončení segmentace byl model exportován do STL formátu a následně vytisknut pomocí 3D tiskárny Original Prusa i3 MK3S s využitím materiálu Flexfill 98A (Prusa Research, Praha, Česká Republika). Filamentovou 3D tiskárnu jsme v našem projektu zvolili proto, že umožňuje tisk rozměrnějších modelů a dle našich dosavadních zkušeností je spolehlivější při tisku flexibilních modelů v porovnání s resinovými 3D tiskárnami. Po vyhotovení každého modelu byly manuálně překontrolovány rozměry určitých anatomických struktur, abychom ověřili, že model odpovídá datům z CT vyšetření v poměru 1:1. Vytvoření modelu trvalo v průměru 8 až 12 hodin.



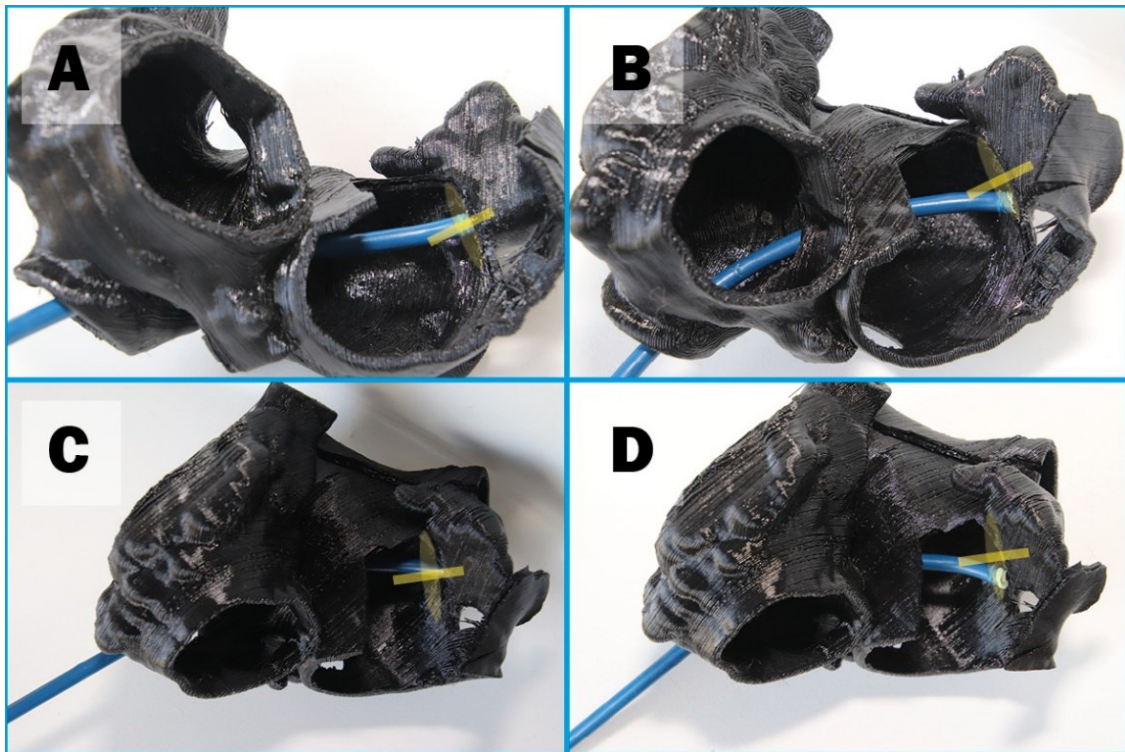
**Obrázek 10:** vytištěný biatriální 3D model; A – zeleně mitrální anulus, modře trikuspidální anulus, červeně ouško levé síně, růžově levostranné plicní žíly; B – růžově plicní žíly, žlutě horní a dolní dutá žíla

### 2.2.5. *In vitro* simulace

Před každým zákrokem byla provedena *in vitro* TSP jako součást preprocedurálního plánování. Za tímto účelem byl používán originální 12 F zavaděč (Abbot, Chicago, IL, USA). Nejprve bylo vyvrtáno 6 děr v mezisíňové přepážce v lokalizacích studovaných transseptálních přístupů (anteriorní, střední a posteriorní lokalizace pro kranální a kaudální část fossa ovalis). V některých případech bylo nutné odstranit část laterální stěny pravé síně, aby byl zjednan optimální přístup k mezisíňové přepážce. Jednotlivé lokalizace TSP byly definovány následovně: anteriorní hned za kořenem aorty, posteriorní v nejposteriornější části fossa ovalis a střední uprostřed mezi oběma dříve uvedenými. Takto definované punkce byly realizovány v kranální a v kaudální polovině fossa ovalis (celkově tedy 6 lokalizací TSP). K tomu, aby bylo možné dobře vizualizovat proximální segment ouška levé síně, bylo nutné odstranit tu část levé síně, která se nacházela s těsným sousedství ostia. Podobně byly též ve většině případů vyříznuty pravostranné plicní žíly, což umožnilo „en face“ pohled na ostium ouška skrz dutinu levé síně. Dedikovaný zavaděč byl do levé síně zaveden skrz tyto preformované otvory a jeho distální část byla zavedena do proximálního segmentu ouška levé síně cca 1-2 cm hluboko. Vztah zavaděče k oušku byl hodnocen ve 2 na sebe kolmých rovinách. Aby bylo místo TSP označeno za optimální, bylo třeba aby byla splněna dvě kritéria: (1) centrální pozice zavaděče vzhledem k ostiu ouška a (2) koaxiální pozice zavaděče (tzn. úhel mezi zavaděčem a osou proximálního segmentu ouška nepřesahuje 30°). Pokud bylo splněno



pouze jedno uvedené kritérium, byla lokalizace hodnocena jako suboptimální, nebylo-li splněno ani jedno kritérium, byla lokalizace vyhodnocená jako neoptimální (obrázek 11).



**Obrázek 11:** In vitro simulace, ostium ouška levé síně a jeho osa označeny žlutě; A a B levá přední šikmá projekce, C a D levá přední šikmá projekce s kraniální angulací; A a C optimální pozice zavaděče (posteriorní punkce); B a D neoptimální pozice pro anteriorní punkci

### 2.2.6. Měření landing zone

Záměrem předkládané studie je hodnotit využití 3D tisku pro navigaci TSP, součástí protokolu nebylo využívat 3D modely k sizingu okludéru, proto nebyly 3D tištěné modely k tomuto aspektu preprocedurálního plánování využívány. LZ byla měřena pomocí TTE, CT nebo angiografie. Finální výběr velikosti okludéru byl nicméně dán rozhodnutím operátora.

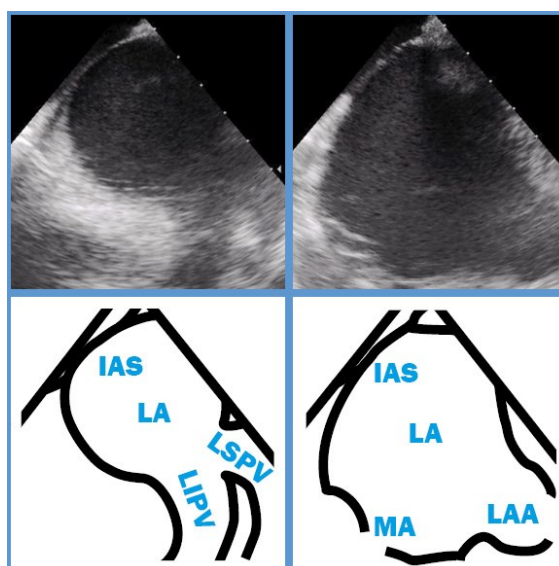
Při TEE vyšetření byla LZ měřena v různých mid-esofageálních projekcích (~ 45-135°). Metodika měření LZ pro jednotlivé typy okludérů je popsána v kapitole 1.3.5.

Pomocí CT byl průměr LZ vypočítán na základě změřeného perimetru. Rovina měření perimetru LZ se lišila v závislosti na typu okludéru. Metodika tohoto postupu je též popsána v kapitole 1.3.5.

Angiografické měření LZ bylo realizováno během procedury po provedení TSP. Do ouška levé síně byl za tímto účelem zaveden pigtail katetr. Pro kalibraci měření byl použit 12 F nebo 14 F zavaděč. Pro samotné měření byly využity minimálně 2 angiografické projekce (pravá přední šikmá projekce 30° + kraniální angulace 10–20° a kaudální angulace 10–20°) a zaznamenána byla vždy maximální měřená hodnota.

### 2.2.7. Procedura

Všechny procedury byly provedeny zkušenými operátory v souladu s aktuálními doporučeními [60, 61]. ICE jako modalita intraprocedurálního zobrazení byla využita v jednom centru, v ostatních centrech byly procedury peroperačně navigovány pomocí TEE. Každý operátor obdržel před zákrokem doporučení stran optimální lokalizace TSP vycházející z výsledku *in vitro* simulace s použitím 3D tištěného modelu. U výkonů, které byly navigovány pomocí ICE byla skutečná lokalizace TSP klasifikována jako anteriorní, střední nebo posteriorní v závislosti na strukturách levé síně zobrazených v echokardiografické projekční rovině TSP při zobrazení z pravé síně. U posteriorní punkce byly v rovině zobrazení patrné levostranné plicní žíly, v případě anteriorní punkce bylo v rovině punkce patrné ouško levé síně; střední pozice byla lokalizována mezi anteriorní a posteriorní s hranou mezi ouškem levé síně a levostrannými plicními žilami patrnou v rovině zobrazení (obrázek 12).



**Obrázek 12:** intrakardiální echokardiografie, vlevo posteriorní rovina, vpravo anteriorní rovina; IAS – mezisíňová přepážka, LA – levá síň, LSPV – levá horní plicní žíla, LIPV – levá dolní plicní žíla, LAA – ouško levé síně, MA – mitrální anulus (archiv autora)



U zákroků navigovaných pomocí TEE byly využívány především (1) mid-esofageální projekce na aortální chlopeň v krátké ose ( $\sim 25\text{--}45^\circ$ ) a (2) mid-esofageální bikavální projekce ( $\sim 90\text{--}110^\circ$ ). Projekce zobrazující aortální chlopeň v krátké ose byla využívána k určení antero-posteriorní lokalizace TSP, mezisíňová přepážka byla pro tyto účely rozdělena na třetiny (anteriorní, střední a posteriorní). K objektivizaci kranio-kaudální lokalizace byla využívána bikavální projekce.

Průběh každého výkonu s ohledem na koaxialitu instrumentaria ve vztahu k oušku levé síně byl binárně (obtížný/ snadný) hodnocen operátorem.

3D modely nebyly využívány k sizingu okludéru jak již bylo zmíněno výše.

### **2.2.8. Statistická analýza**

Data byl analyzována pomocí statistického programu SPSS verze 25 (IBM, Armonk, NY, USA). K posouzení normality distribuce spojitých proměnných byl použit Shapiro-Wilkův test. Whitney-Mannův U test nebo Studentův t test byl aplikován pro porovnání spojitých proměnných mezi dvěma skupinami. Pearsonova korelace a párový t test byly využity k analýze vztahů mezi dvěma metodami měření LZ. Všechny testy byly dvoustranné s 5% hladinou významnosti.

## **2.3. Výsledky**

### **2.3.1. Populace pacientů a preoperační příprava**

Screeningem zařazení do studie prošlo celkově 68 pacientů. Osm z nich bylo vyloučeno: u jednoho nemocného došlo k selhání 3D tisku, ostatní nebyli indikováni k provedení LAAC z různých důvodů (jeden pacient zemřel před zákrokem, jeden byl kontraindikován kvůli cirhóze jater, jeden pacient utrpěl závažné trauma před zákrokem a u 4 pacientů byla procedura kontraindikována z důvodu přítomnosti trombu v oušku levé síně. Do studie tedy bylo zařazeno 60 subjektů.

Studijní populace většinou sestávala z mužů (71,66 %) s průměrným věkem 74,68 ( $\pm 7,64$ ) let. Nejčastějším důvodem kontraindikace systémové antikoagulační terapie byla anamnéza intrakraniálního krvácení (42,3 %) následována proběhlým gastrointestinálním krvácením (22,0 %). Vstupní charakteristiky jsou detailněji popsány v tabulce 3. 3D model nemohl být vytvořen pouze u jednoho pacienta (1,5 %), důvodem byla

nedostatečná kvalita CT. U ostatních subjektů nebyl zaznamenán problém týkající se segmentace nebo samotného 3D tisku.

**Tabulka 3:** Vstupní charakteristiky studijní populace

<b>Charakteristika</b>	<b>Všichni pacienti (N = 60)</b>
<b>Pohlaví</b>	
Muži (%)	43 (71,66)
Ženy (%)	17 (28,34)
Věk, průměr (roky)	74,68 ± 7,64
Body mass index, průměr (kg/m <sup>2</sup> )	28,34 ± 5,06
<b>Přidružená onemocnění</b>	
Nepermanentní fibrilace síní (%)	35 (58,33)
Permanentní fibrilace síní (%)	25 (41,67)
Srdeční selhání (%)	14 (23,33)
Ischemická choroba srdeční (%)	21 (35,00)
Diabetes mellitus (%)	9 (15,00)
Proběhlá ischemická CMP (%)	23 (38,33)
Proběhlá intrakraniální hemoragie (%)	26 (43,33)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc skóre	3,85 ± 1,38
HAS-BLED skóre	3,11 ± 1,10
<b>Antitrombotická medikace</b>	
VKA (%)	4 (6,67)
DOAC (%)	7 (11,67)
DOAC v redukované dávce (%)	11 (18,33)
LMWH (%)	16 (26,67)
Aspirin (%)	6 (10,00)
Klopidogrel (%)	10 (16,67)
Nic (%)	6 (10,00)

CMP = cévní mozková příhoda, DOAC = direktní antikoagulancium (apixaban, dabigatran, rivaroxaban), LMWH = nízkomolekulární heparin, VKA = antagonist vitamínu K

Data jsou vyjádřena jako průměry ± směrodatná odchylka nebo počet pacientů (procenta).

### 2.3.2. Procedurální charakteristiky

V 55 případech (91,66 %) byla TSP provedena v místě, které bylo na základě *in vitro* simulace doporučeno jako optimální (u 54,54 % navigace pomocí ICE a u 55,46 % navigace pomocí TEE). Operatéri vyhodnotily pouze dvě (3,63 %) z těchto procedur jako obtížně proveditelné. V obou případech byla obtížnost výkonu dána neobvyklou morfologií ouška levé síně, ne nekoaxiální pozicí instrumentaria. Recapture manévr byl reportován ve třech (5,45 %) případech, vždy kvůli neoptimálnímu sizingu. Nejčastěji používaným okludérem byl Amulet (55 případů, 91,66 %).

TSP byla v 5 případech (8,33 %) provedena v lokalizaci, která nebyla preoperačně hodnocena jako optimální. Z těchto procedur byly 4 (80 %) klasifikovány operátérem jako obtížné kvůli neoptimální pozici instrumentaria ve vztahu k ose proximálního segmentu ouška levé síně. Navzdory neoptimální pozici zavaděče byl uzávěr ouška realizován ve všech případech. V této skupině nebyl reportován recapture manévr nebo komplikace spojené s výkonem. Procedurální charakteristiky shrnuje tabulka 4.

Tabulka 4: Procedurální charakteristiky

Charakteristika	Všichni pacienti (N = 60)
Průměrný procedurální čas (min)	85,42 (± 15,97)
Průměrný čas fluoroskopie (min)	10,07 (± 3,04)
Optimální TSP lokalizace <i>in vivo</i>	55 (91,66)
Sub- nebo neoptimální TSP lokalizace <i>in vivo</i>	5 (8,33)
Recapture manévr	3 (5,45)
Okludér typu Amulet	55 (91,66)
Okludér typu Watchman	5 (8,33)

TSP = transseptální punkce

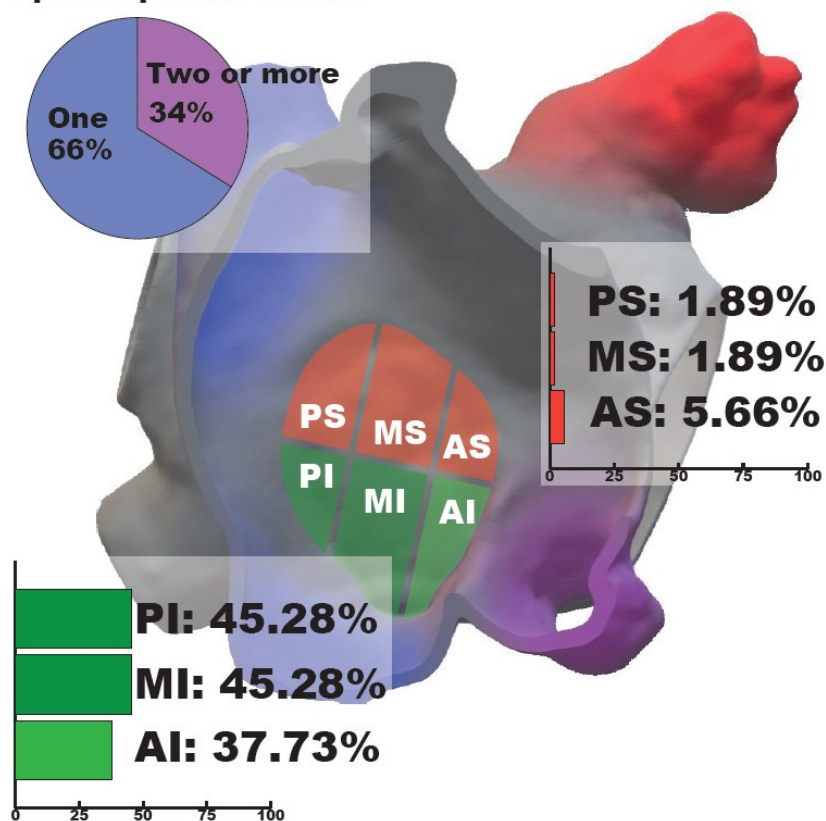
Data jsou vyjádřena jako průměry ± směrodatná odchylka nebo počet pacientů (procenta).

### 2.3.3. Distribuce optimálních lokalizací transseptální punkce

Distribuce optimálních lokalizací TSP byla analyzována pouze u výkonů, které byly operátérem hodnocené jako snadné. Z celkové kohorty bylo pro potřeby této analýzy tedy vyřazeno celkově 7 pacientů (u pěti byla TSP provedena v neoptimálním místě a u 2 byla

sice lokalizace TSP optimální, procedura byla ale operátorem hodnocena jako obtížná). Analyzováno bylo tedy 53 nemocných. Nejčastěji byla optimální lokalizace TSP pozorována shodně v postero-inferiorní a mid-inferiorní lokalizaci (45,28 % pro každé) a dále v antero-inferiorní části fossa ovalis (37,73 %). Punkce v superiorní části fossa ovalis se ukázaly býti optimálními pouze u 9,43 % zákroků. Je nutné podotknout, že v těchto případech byl vždy optimální i sousedící inferiorní segment. Průměrný počet optimálních lokalizací na jednoho pacienta činil 1,34 ( $\pm 0,51$ ) a dva nebo více optimálních segmentů byly patrné u 18 (34,00 %) případů. Distribuce optimálních lokalizací TSP je zobrazena na obrázku 13.

### Optimal puncture sites

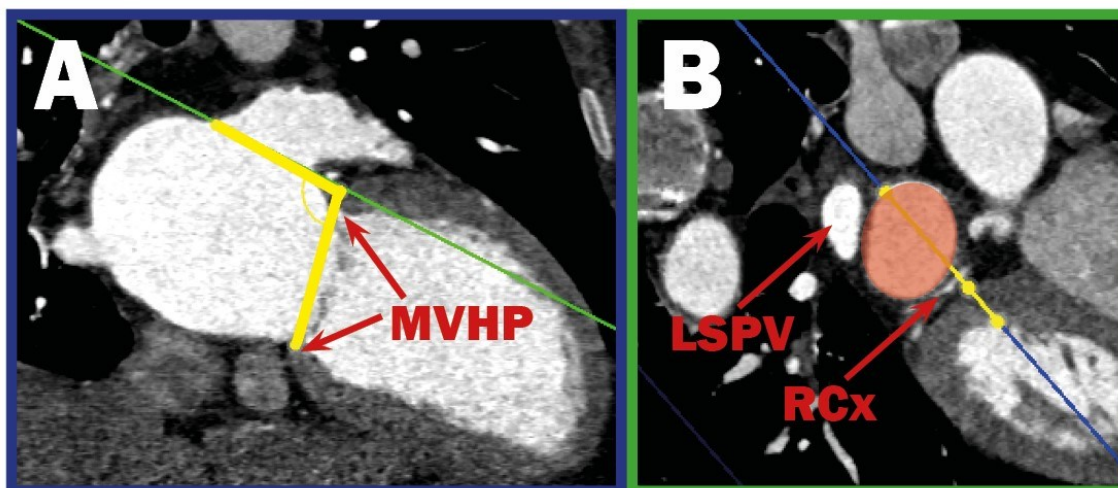


**Obrázek 13:** 3D segmentace (odstraněna laterální část pravé síně), pravá přední šikmá projekce, interatriální septum s lokalizacemi transseptální punkce; modře horní a dolní dutá žíla, červeně ouško levé síně, fialově ostium koronárního sinu, PS – postero-superiorní, PI – postero-inferiorní, MS – mid-superiorní, MI – mid-inferiorní, AS – antero-superiorní, AI – antero-inferiorní; grafy zobrazují prevalenci více než jednoho optimálního segmentu na pacienta a frekvence optimálních lokalizací transseptální punkce pro jednotlivé segmenty (kraniální pozice červeně, kaudální zeleně)

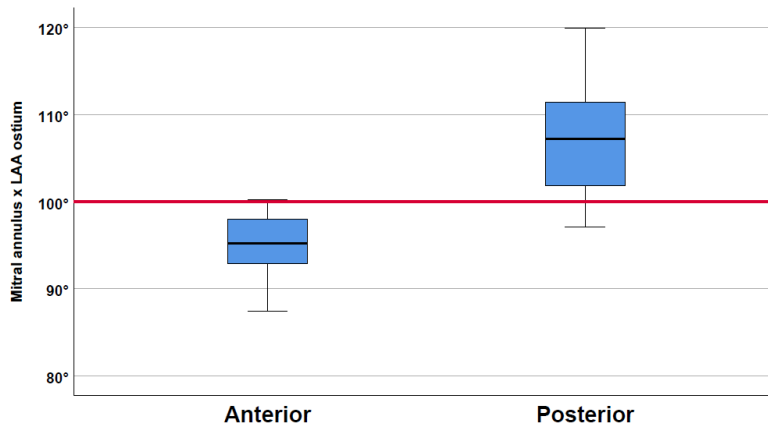
### 2.3.4. Dvourozměrné charakteristiky optimálních lokalizací transeptální punkce

Jak bylo uvedeno dříve, TSP v anteriorní části fossa ovalis byla optimální v 37,7 % případů. U kohorty nemocných, u kterých byla analyzována distribuce optimálních lokací TSP (53 pacientů, viz výše) byly též měřeny určité CT 2D parametry s cílem nalezení možného prediktoru optimální lokalizaci TSP bez použití 3D tisku. Záměrně byly zvoleny 3 relativně jednoduše měřitelné parametry: (1) úhel mezi rovinou ostia ouška levé síně a přímkou procházející úpony mitrální chlopně v sagitální rovině (analogicky apikální dvoudutinové projekci při echokardiografii), (2) úhel doplňující k úhlu mezi ostiem ouška levé síně a interatriálním septem v sagitální a (3) frontální rovině.

Pokud se porovnala skupina nemocných s pouze anteriorní optimální TSP s kohortou pacientů s pouze posteriorními optimálními lokalizacemi, lišily se významně dva dvojrozměrné parametry: (1) úhel mezi ostiem ouška levé síně a mitrálním anulem (průměr  $95,02^\circ \pm 3,73^\circ$  vs.  $107,38^\circ \pm 6,76^\circ$ ;  $P < 0,001$ ) (obrázek 14 a 15) a (2) doplňující úhel k úhlu mezi ostiem ouška levé síně a mezisíňovou přepážkou (průměr  $160,83^\circ \pm 9,42^\circ$  vs.  $146,49^\circ \pm 8,67^\circ$ ;  $P < 0,001$ ). Naopak nebyl pozorován významný rozdíl při analýze úhlu mezi rovinou ostia ouška levé síně a mezisíňovou přepážkou ve frontální rovině (průměr  $120,21^\circ \pm 16,65^\circ$  vs.  $124,02^\circ \pm 9,60^\circ$ ;  $P = 0,22$ ).



**Obrázek 14:** měření úhlu mezi ostiem ouška levé síně a mitrálním anulem, zobrazeny jsou dvě na sebe kolmé projekce; A: dvoudutinová sagitální projekce, zelená přímka zobrazuje rovinu B, MVHP – úpon mitrální chlopně („hinge points“), měřený úhel žlutě; B: kolmá projekce na rovinu A, LSPV – levá horní plicní žíla, RCx – ramus circumflexus, modrá přímka zobrazuje rovinu A, ostium ouška levé síně je označeno (archiv autora)



**Obrázek 15:** Krabicový graf porovnávající anteriorní a posteriorní lokalizace transeptální punkce (na ose y úhel mezi rovinou ostia ouška levé síně a mitrálním anulem), hodnota 100° označena červeně

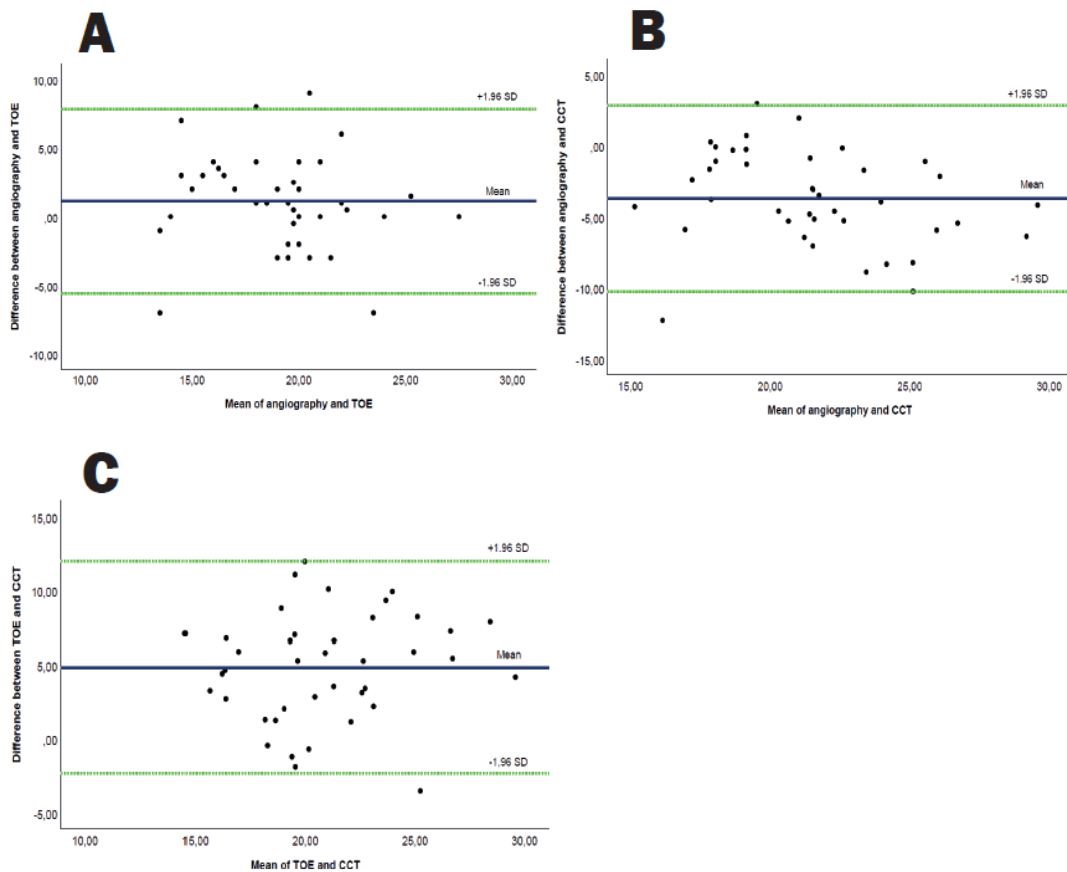
### 2.3.5. Periprocedurální komplikace

Ve dvou případech byla pozorována srdeční tamponáda po umístění okludéru. Z těchto dvou případů byla u jednoho nutná chirurgická revize. Výkon byl u tohoto nemocného přímočarý, okludér byl do finální pozice umístěn na první pokus. K rozvoji hemoperikardu došlo pravděpodobně kotvicími háčky okludéru. Druhý výkon, u kterého byla zaznamenána tamponáda, byl obtížný kvůli neobvyklé anatomii ouška levé síně a nesprávnému měření LZ. Během tohoto výkonu bylo provedeno více než 10 pokusů o opětovné umístění okludéru. Stav byl vyřešen perkutánně bez nutnosti chirurgické revize. V jenom případě, kdy byl výkon hodnocen operátorem jako snadný, došlo v důsledku nesprávného sizingu k embolizaci okludéru do descendentní aorty během 24 hodin od výkonu. Stav byl vyřešen perkutánní exktrací. Ve všech třech uvedených případech byla TSP provedena v optimálních segmentech.

### 2.3.6. Měření landing zone

Ve 40 (60 %) případech byla LZ změřena všemi třemi modalitami (CCT, angiografie a TEE). Byla pozorována statisticky významná korelace mezi těmito metodami:  $R = 0,55$  ( $P < 0,001$ ) pro angiografii vs. TEE,  $R = 0,63$  ( $P < 0,001$ ) pro angiografii vs. CT a  $R = 0,56$  ( $P < 0,001$ ) pro TEE vs. CT. Při porovnávání průměrných hodnot byly nicméně patrné významné rozdíly: angiografie vs. TEE  $P = 0,044$  (95% CI 0,03 – 2,22), angiografie vs. CT  $P < 0,001$  (95% CI (-4,76) – (-2,62)) a TEE vs. CT  $P < 0,001$  (95% CI (-5,99) – (-3,65)). Největší rozměry byly získány při měření pomocí CT (průměr  $23,35 \pm 4,20$  mm),

následovaly rozměry měřené angiograficky (průměr  $19,66 \pm 3,40$  mm) a nejnižší hodnoty byly patrné při analýze TEE (průměr  $18,53 \pm 3,80$  mm). Bland-Altmanův graf je znázorněn na obrázku 16. Jak již bylo zmíněno dříve, 3D modely nebyly využívány k měření LZ.



**Obrázek 16:** Bland-Altmanův graf porovnávající měření landing zone pomocí angiografie a jícnové echokardiografie (A), angiografie a CT (B) a jícnové echokardiografie a CT (C)

## 2.4. Diskuse

Předkládaná prospektivní studie dokazuje, že biatriální 3D model může být snadno zhotoven u většiny pacientů, u kterých je plánován LAAC. U více než 90 % pacientů je možné realizovat TSP dle doporučení vycházející z *in vitro* simulace. U výkonů, kde bylo postupováno v souladu s výsledky *in vitro* simulace byla u 96 % případů patrna koaxiální pozice zavaděče s proximálním segmentem ouška levé síně a tyto procedury byly v tomto ohledu označeny za snadné. Nejčastěji byly pro provedení TSP jako optimální doporučovány postero-inferiorní a mid-inferiorní lokalizace (45 % pro každou).

Zajímavým pozorováním je fakt, že antero-inferiorní lokalizace, obecně považována za raritní, se ukázala býti optimální v 38 % případů.

Prudký rozvoj nekoronárních intervenčních zákroků vyžaduje široké možnosti zobrazovacích modalit, které umožňují lépe porozumět anatomii srdce za patologických okolností. 3D tisk představuje novou technologii vhodnou pro celou řadu intervenčních procedur [101]. Tato studie zkoumající použitelnost 3D tisku k dosažení optimálního místa TSP při LAAC odráží současný trend v personalizaci medicíny.

V minulosti bylo publikováno několik prací dokumentujících výhody 3D tisku (pouze ouško levé síně nebo pouze levá síň) v rámci plánování LAAC. Tyto publikace se v naprosté většině zaměřovali na sizing okludéru. V roce 2016 Liu s kolegy reportovali použitelnost 3D tištěných modelů levé síně založených na datech z TEE [102]. Ve své práci prokázali, že je možné takto predikovat obtíže spojené se zákrokem a budoucí přítomnosti PDL. Studie potvrzující, že je možné vyrobit 3D tištěné modely ouška levé síně na základě 3D volumetrických datasetů publikoval o rok později Song se spolupracovníky [103]. Obasare et al. prospektivně hodnotili 3D tištěné modely levé síně vytvořené na základě CT v kohortě 14 pacientů a prokázali superioritu 3D tisku oproti TEE v redukci procedurálního času a výskytu PDL [95]. Jiná práce, kterou publikoval Conti s kolegy, dokládala využití 3D tištěných modelů levé síně odvozených z CT dat v prevenci podhodnocení velikosti okludéru [104]. Podobně uzavírají svou studii Fan se spolupracovníky [105]. Jejich práce sestávala z retrospektivní (N = 72) a prospektivní kohorty (N = 32) a hodnocen byl přínos sizingu pomocí 3D tištěných modelů ouška levé síně založených na datech z TEE. Retrospektivně při simulaci zjištěný rozdíl v sizingu oproti reálně použitému okludéru byl asociován s delším procedurálním časem, obtížnějšími zákroky a vyšším počtem komplikací. V prospektivní kohortě provedený 3D tisk facilitoval průběh výkonu.

Co se týká využití 3D tisku v plánování TSP, touto problematikou se částečně zabývá Ciobotaru s kolegy v již dříve citované práci. Studie byla primárně zaměřena na sizing okludéru a obsahovala retrospektivní (N = 55) a prospektivní (N = 21) kohortu [62]. Použity byly modely levé síně. Část manuskriptu je věnována optimalizaci TSP, autoři v ní deklarují, že v retrospektivní kohortě byly TSP provedeny dle doporučení výrobce postero-inferiorně, což vedlo k neoptimální pozici zavaděče asi ve 25 % případů, přičemž v 18 % by pravděpodobně bylo možné predikovat odlišnou lokalizaci TSP, pokud by byl



3D tisk proveden v rámci preprocedurálního plánování. Výkony v prospektivní kohortě byly provedeny na základě výsledků *in vitro* simulace a zajímavé je zjištění, že v 47 % byla TSP provedena v jiném než postero-inferiorním kvadrantu. Nekoaxiální pozice instrumentaria byla v prospektivní kohortě pozorována pouze u jednoho pacienta (5 %).

Využití biatriálních modelů pro plánování TSP dosud v literatuře dokumentováno nebylo. Přítomnost pravé síně a části dolní duté žíly je ale zcela zásadní, aby bylo možné napodobit manipulaci s katetrem při reálném zákroku. Při práci s pouze uniatriálním modelem levé síně nelze spolehlivě garantovat, že simulace reflektuje reálné možnosti dané anatomii pravé síně (hranice mezisíňového septa, průběh zavaděče dolní dutou žílou), které mohou hrát důležitou roli pro finální orientaci instrumentaria v levé síni. Vyhotovení biatriálního modelu je relativně snadné s vysokou úspěšností. Podobně zacílení punkce *in vivo* na optimální segment je dobře realizovatelné s úspěšností přesahující 90 % bez ohledu na peroperační zobrazovací modalitu (ICE nebo TEE).

K usnadnění procedury je nutné, aby místo TSP umožňovalo dosažení koaxiální pozice zavaděče ve vztahu k proximálnímu segmentu ouška levé síně. Ve shodě z předchozími nálezy a doporučeními bylo v prezentované kohortě patrné, že je třeba vyhnout se provedení TSP v kraniální části fossa ovalis. Optimální pozice zde byly pozorovány pouze v 10 % případů (vždy navíc byl optimální i sousedící kaudální segment). Na druhou stranu bylo patrné, že postero-inferiorní segment, který bývá považován za univerzální optimální lokalizaci TSP při LAAC [60, 61], je vhodný pouze u méně než poloviny případů. Ve druhé polovině případů vedla punkce v mid-inferiorní nebo antero-inferiorní části fossa ovalis k optimálnímu vztahu zavaděče k ose ouška levé síně. Preprocedurálně dostupné informace o cílovém segmentu pro provedení TSP by mohly představovat značnou výhodu pro méně zkušené operátory v centrech s nižšími počty výkonů, mohou nicméně urychlit procedury i ve vysoko objemových centrech.

Vzhledem k tomu, že je metodika 3D tisku poměrně složitá a časově náročná, pokusili jsme se v rámci tohoto projektu o nalezení dvourozměrných parametrů měřitelných pomocí multiplanární CT rekonstrukce, které by mohly být využity pro identifikaci nemocných, u kterých je nutné provedení TSP pouze anteriorně nebo pouze posteriorně. Na základě našeho pozorování je patrné, že velikost úhlu svírající ostium ouška levé síně a mitrální anulus je signifikantně odlišná, pokud porovnáme nemocné, u kterých byla nutná pouze posteriorní punkce s nemocnými s optimálními pouze anteriorními

segmenty. Velikost tohoto úhlu nad  $100^\circ$  byla asociována s nutností provedení TSP posteriorně, a naopak u nemocných s anteriorní punkcí byla patrna hodnota nižší než  $100^\circ$ .

Je též nutné zmínit, že se všechny tři závažné komplikace objevily u nemocných, u nichž byla TSP provedena v optimální lokalizaci. Nabízí se vysvětlení, že TSP byla provedena v optimální lokalizaci v naprosté většině případů, a proto je též pravděpodobnější výskyt komplikací s této subpopulací. Nelze očekávat, že optimální lokalizace TSP zcela eliminuje riziko periprocedurálních komplikací, které mohou být způsobeny řadou dalších faktorů jako tomu bylo i v našem souboru, kdy byly komplikace důsledkem neoptimálního sizingu okludéru a nezvyklé anatomie ouška levé síně. Sizing okludérů byl prováděn v souladu se zkušenostmi daného pracoviště a konkrétní zvolená metoda odrážela preference operátora. Naše pracoviště preferuje v otázce sizingu využití CT, jak již bylo dříve zmíněno.

Co se týká *in vitro* respektive *in silico* simulací v rámci přípravy invazivních zákroků, představuje virtuální realita další modalitu s širokým potenciálem. V porovnání s 3D tiskem lze očekávat, že do budoucna bude virtuální realita dostupnější a bude vyžadovat nižší nároky na personál. V roce 2020 James s kolegy publikovali data o proveditelnosti navigace TSP pomocí virtuální reality s využitím fantomu, jehož součástí byl 3D tištěný model srdce [106]. Recentně byla výzkumnou skupinou Tejman-Yardena publikována studie prokazující využití virtuální reality pro sizing okludéru [107]. Autoři docházejí ve své práci k závěru, že hodnoty změřené pomocí virtuální reality lépe korelují s finálním výběrem velikosti okludéru v porovnání s daty z CT. Jakkoli se virtuální realita zdá býtí perspektivní metodou, bude jistě nutné její porovnání se standardními metodami v dalších klinických studiích.

Další možností, jak usnadnit proceduru uzávěru ouška levé síně, je využití říditelného zavaděče [108]. Tento zavaděč umožňuje flexi a deflexi v jedné rovině, což může kompenzovat neoptimální pozici TSP v kranio-kaudálním směru, antero-posteriorní orientace zavaděče není ale tímto mechanismem ovlivněna. Proto ani širší využití říditelných zavaděčů nepovede k eliminaci problematiky optimalizace TSP u LAAC.

Jak již bylo opakovaně uvedeno výše, 3D tisk nebyl v tomto projektu využíván k sizingu okludéru. Hlavním důvodem jsou určité pochybnosti autorů stran tohoto konceptu především kvůli omezeným možnostem v napodobení elasticity reálného ouška levé síně

3D tištěnými modely. Náš přístup je založen na výpočtu průměrného diametru LZ, který vychází ze změřeného obvodu. Při analýze různých modalit měření LZ jsme pozorovali signifikantní rozdíly. Dle našeho pozorování jsou největší hodnoty naměřené pomocí CT. Výsledky jsou plně konzistentní s již dříve publikovanými pracemi [56, 109].

## 2.5. Limitace studie

Je třeba též zmínit několik limitací předkládané studie. Asi nejpodstatnější limitací je absence kontrolní skupiny, což je dáno tím, že šlo o projekt testující proveditelnost nového konceptu. Další limitací je relativně nízký počet zařazených subjektů. Kdybychom chtěli prokázat superioritu 3D tiskem navigovaných výkonů v porovnání s konvenčními modalitami preprocedurálního plánování v klinických cílech, bylo by třeba randomizované studie s velkým množstvím pacientů. Z limitací je nutné též uvést, že naprostá většina výkonů byla provedena s použitím okludéru typu Amulet. Tento aspekt byl dán preferencí operátérů zúčastněných center. CT vyšetření nebyla prováděna v den zákroku, náplň levé síně tedy nebyla identická. Potencionální limitací CT vyšetření je též fakt, že vyšetření byla prováděna v enddiastolické fázi, což bylo dáno rutinním protokolem CT zobrazení v zúčastněných centrech. Zobrazení levé síně v enddiastole může vést k podhodnocení volumetrie. Protože byla naše studie zaměřena na provedení TSP a ne na sizing, je nepravděpodobné, že by rozdílná náplň levé síně významně ovlivnila tvar ouška levé síně a tím i výsledky naší analýzy. Poslední limitací je to, že materiály využívané pro vytvoření 3D tisku nemohou plně napodobit vlastnosti reální tkáně srdečních síní.

## 2.6. Závěr

Simulace TSP s využitím biatriálních 3D tištěných modelů je proveditelná a představuje další modalitu využitelnou v preprocedurálním plánování. Překvapivý nález je, že optimální lokalizace TSP v anteriorní části fossa ovalis byla pozorována u více než jedné třetiny subjektů. Měření úhlu mezi ostiem ouška levé síně a mitrálním anulem může být užitečným parametrem v rozhodování, zda provést TSP anteriorně, nebo posteriorně.

### **3. Předchozí antitrombotická terapie nezvyšuje nemocniční mortalitu nemocných s akutním krvácením do horní etáže gastrointestinálního traktu**

#### **3.1. Úvod**

Krvácení představuje nejčastější nežádoucí účinek antitrombotické terapie a krvácení do GIT je nejobvyklejší manifestací. Roční četnost hospitalizací pro krvácení do horní etáže GIT činí dle dat z USA z roku 2012 67 na 100 000 obyvatel, přičemž je patrný klesající trend v posledních dvou dekáдах [110]. Jde nicméně stále o poměrně běžný důvod hospitalizace s krátkodobou celkovou mortalitou 2-14 % [110, 111]. Krvácení do GIT se vyskytuje spontánně, nebo v asociaci s antitrombotickou medikací, která je dobře známým rizikovým faktorem [112, 113].

Frekvence krvácivých komplikací u nemocných užívajících antitrombotickou terapii se pohybuje kolem 5 % ročně [3, 4, 10, 16-18, 114, 115]. DAPT založena na kyselině acetylsalicylové a P2Y<sub>12</sub> inhibitoru je indikována u nemocných s akutním koronárním syndromem nebo po perkutánní koronární intervenci. Potentnější P2Y<sub>12</sub> inhibitory (ticagrelor a prasugrel), které jsou v současné době preferovány před použitím klopidoogrelu, znamenají též vyšší riziko krvácivých komplikací [116]. Orální antikoagulační terapie je nejčastěji indukována u nemocných s FS. Pro nižší riziko krvácivých komplikací je preferována terapie DOAC před terapií VKA [82]. Jak již bylo uvedeno dříve, představuje antitrombotická terapie v uvedených indikacích prognosticky důležitou léčbu.

Výskyt krvácivých komplikací přispívá k relativně vysokému riziku přerušení užívání antitrombotické terapie, které se dle dat z reálné praxe během 6–24 měsíců pohybuje mezi 16 a 53 % [117-120]. Přerušování antitrombotické terapie je spojeno s horší prognózou, jak ukazují například data z rozsáhlého (N = 23 882) registru GARFIELD, který analyzoval nemocné s FS [121]. Přerušování antikoagulační terapie ( $\geq 7$  dnů) bylo pozorováno u 13 % pacientů (sledování 2 roky) a bylo asociováno se signifikantně vyšším rizikem celkové mortality (Hazard ratio (HR): 1,62; 95% CI: 1,25-2,09), rizika iktu nebo systémové embolizace (HR: 2,21; 95% CI: 1,42-3,44) a infarktu myokardu (HR: 1,85; 95% CI: 1,09-3,13). Podobně i vysazení protidestičkové terapie negativně ovlivňuje

prognózu, Collet se spolupracovníky v roce 2004 publikovali práci, ve které sledovali po dobu 30 dnů konsekutivní kohortu (N = 1 358) nemocných hospitalizovaných pro akutní koronární syndrom [122]. Recentní vysazení protidestičkové terapie bylo v této kohortě nezávislým prediktorem vyšší 30denní mortality.

Vzhledem k tomu, že většina gastrointestinálních krvácení je řešitelná farmakologickými nebo nefarmakologickými přístupy, lze předpokládat, že vysazení antitrombotické terapie může ovlivnit prognózu nemocných více než krvácení samotné.

Tato studie byla zaměřena na kohortu pacientů přijatých k hospitalizaci pro akutní krvácení do horního GIT. Hypotézou předkládaného projektu je předpoklad, že antitrombotická předchozí antitrombotická terapie nezhoršuje prognózu nemocných s akutním krvácením do horní etáže GIT. Cíle této analýzy byly následující: (1) zhodnotit prognostický dopad přítomnosti antitrombotické terapie u pacientů s akutním krvácením do GIT a (2) vyhodnotit četnost reiniciace antitrombotické terapie u nemocných s přetrvávající indikací této léčby po krvácivé epizodě.

## **3.2. Metody**

### **3.2.1. Design studie**

Předkládáme retrospektivní kohortovou studii, ve které byli zařazeni všichni pacienti, kteří podstoupili akutní endoskopii horní etáže GIT v době od 1. ledna 2019 do 31. prosince 2019 v Karlovarském kraji (Nemocnice Karlovy Vary a Nemocnice Cheb) a ve Fakultní nemocnici Královské Vinohrady. Všechny zmíněné nemocnice poskytovaly v uvedené době nepřetržitou endoskopickou službu (250 000 a 300 000 obyvatel ve spádových oblastech). Studie byla schválena lokálními etickými komisemi.

Krvácení do horní etáže GIT bylo definováno jako klinická známka (hemateméza nebo zvracení obsahu charakteru kávové sedliny, meléna, enterorrhagie) a/nebo pokles koncentrace hemoglobinu o více než 10 g/l za 24 hodin a přítomnost kauzativní léze při provedeném endoskopickém vyšetření. Ve studii byli zahrnuti pouze pacienti, kteří byli přijati akutně, nebo nemocní, kteří prodělali epizodu krvácení během hospitalizace z jiné příčiny; situace řešené ambulantně v analýze zahrnuty nebyly. Dále byli vyloučeni nemocní, u kterých nebyla během endoskopického vyšetření potvrzena přítomnost kauzativní léze, a nemocní, kteří podstoupili endoskopii pro anemizaci

bez klinických nebo laboratorních známek akutního krvácení. Pacienti s krvácením do dolní etáže GIT taktéž nebyli zahrnuti v této studii.

Sledována byla mortalita z jakékoliv příčiny (hospitalizační a během 6 měsíců od epizody krvácení).

Z nemocničních elektronických informačních systémů byla získána demografická data, data týkající se epizody krvácení, konkomitantní terapie, laboratorní nálezy (krevní obraz, biochemické a koagulační parametry) a údaje o komorbiditách. Co se týká krevního obrazu, byla vyhledána nejnižší koncentrace hemoglobinu a hodnota hematokritu zaznamenaná během hospitalizace. Stran dalších podstatných laboratorních nálezů (jako např. renální a hepatální funkce, koagulační parametry nebo koncentrace trombocytů) byly obvykle analyzovány údaje z prvního odběru krve během hospitalizace pro akutní krvácení (tzn. obvykle odběry před endoskopií). Pokles koncentrace hemoglobinu byl definován jako rozdíl hodnoty získané při prvních odběrech (nebo průměrné hodnoty během posledních 4 měsíců před hospitalizací) a nejnižší koncentrace po epizodě krvácení.

Data pro analýzu období 6 měsíců po akutní hospitalizaci byla též získána z nemocničních elektronických informačních systémů. Nemocní s nekompletními záznamy byli kontaktováni telefonicky.

Dále je nutné objasnit několik pojmů užívaných v této práci: (1) šok byl definován jako hypotenze (systolický tlak krve pod 90mmHg) vyžadující objemovou resuscitaci nebo podání vasoaktivní medikace, (2) definice srdečního selhání sestávala z redukované ejekční frakce (<40 %) a symptomů typických pro srdeční selhání, (3) ischemická choroba srdeční byla definována jako angiograficky dokumentovaná obstruktivní koronární ateroskleróza nebo předchozí perkutánní koronární intervence, (4) pro splnění definice infarktu myokardu byla nutná angiografická evidence nestabilního plátu společně se zvýšenou hladinou kardiospecifických enzymů nebo regionální porucha kinetiky s korespondujícími EKG změnami (Q kmity), (5) pod pojmem malignita byly zahrnuty pouze stavy bez kompletní remise a (6) onemocnění periferních tepen bylo definováno jako dokumentovaná obstruktivní aterosklerotická léze nebo proběhlá perkutánní transluminální angioplastika v následujících anatomických oblastech: karotidy, vertebrální, mezenterální a renální tepny a tepny horních a dolních končetin.

### 3.2.2. Statistika

Data byla analyzována pomocí programu SPSS verze 25 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). K testování rozdílu mezi binárními kategorickými proměnnými byl používán  $\chi^2$  test. K posouzení normality distribuce spojitých proměnných byl využíván Shapiro-Wilkův test. Whitney-Manův U test nebo Studentův t-test byly využívány k porovnání spojitých proměnných mezi dvěma skupinami. Vliv antitrombotické medikace a ostatních nezávislých proměnných na nemocniční a 6měsíční mortalitu byl posuzován pomocí multivariantní logistické regrese. Nejprve byla provedena univariantní logistická regrese pro jednotlivé proměnné. Proměnné s  $P < 0,15$  byly následně zahrnuty v multivariantním regresním modelu. Všechny testy byly dvoustranné s 5% hladinou významnosti.

Abychom zajistili srovnatelné vstupní charakteristiky porovnávaných skupin, byl použit propensity score matching (1:1 poměr, algoritmus nearest-neighbor, kaliper 0,2 x směrodatná odchylka parametru logit of propensity score [123]). Následující kovariáty byly použity k výpočtu propensity skóre: pohlaví, koexistující choroby (diabetes mellitus, srdeční selhání, chronická renální insuficience, jaterní cirhóza) a index komorbidit dle Charlsonové (CCI). S využitím propensity score matching byla porovnána mortalita a výskyt komplikací u kohort nemocných s antiagregancii nebo antikoagulancii oproti kontrolní skupině.

### 3.2.3. Studijní populace

Z celkového množství 388 pacientů, kteří podstoupili urgentní gastrokopii, bylo 55 nemocných ze studie vyřazeno z výše uvedených důvodů (především pro absenci kauzativní léze). Do analýzy tedy bylo zařazeno 333 subjektů.

Studijní populace sestávala dominantně z mužů (200/333, 60,0 %). Průměrný věk studované populace činil  $69,2 \pm 17,3$  let. U 26 (7,8 %) pacientů byla dokumentována předchozí anamnéza gastrointestinálního krvácení. Hodnota CCI dokládala poměrně vysokou zátěž komorbiditami (medián 6, IQR (mezikvartilové rozpětí): 4-8). Vstupní charakteristiky studijní populace jsou shrnuty v tabulce 5. Při porovnání pacientů s antitrombotickou terapií a kohorty bez antitrombotické terapie je patrné, že skupina nemocných bez antitrombotik byla průměrně starší a byla zatížena vyšším počtem komorbidit. Mezi subjekty s antitrombotickou terapií byla pozorována vyšší prevalence

chronické renální insuficience. Vyšší výskyt onkologických onemocnění ve skupině bez antitrombotické terapie byl z hlediska statistické významnosti hraniční.

**Tabulka 5:** Vstupní charakteristiky

Charakteristika	Antitrombotika		P
	Ano N = 145	Ne N = 188	
Pohlaví			0,8
Muži	88 (60,6 %)	112 (59,6 %)	
Ženy	57 (39,4 %)	76 (40,4 %)	
Věk, průměr (roky)	77,7 (± 9,4)	62,6 (± 17,3)	<0,001
Body mass index, průměr (kg/m <sup>2</sup> )	27,8 (± 5,5)	25,0 (± 5,0)	<0,001
Komorbidity			
Arteriální hypertenze	125 (86,2 %)	86 (45,7 %)	<0,001
Fibrilace síní	72 (49,7 %)	11 (5,9 %)	<0,001
Ischemická choroba srdeční	56 (38,6 %)	6 (3,2 %)	<0,001
Onemocnění periferních tepen	32 (22,0 %)	6 (3,2 %)	<0,001
Chronická renální insuficience	46 (31,7 %)	19 (10,1 %)	<0,001
Srdeční selhání	29 (20,0 %)	9 (4,8 %)	<0,001
Diabetes mellitus	46 (31,7 %)	45 (23,9 %)	0,12
Jaterní cirhóza	19 (13,1 %)	48 (25,5 %)	0,005
Malignita	11 (7,5 %)	26 (13,8 %)	0,07
Proběhlé události			
Infarkt myokardu	39 (26,9 %)	4 (2,1 %)	<0,001
Ischemická cévní mozková příhoda	19 (13,1 %)	9 (4,8 %)	0,03



CCI, průměr	5,4 (± 2,4)	6,3 (± 1,8)	0,01
-------------	-------------	-------------	------

CCI = index komorbidit dle Charlsonové

Pearsonův  $\chi^2$  test, Studentův t-test, Whitney-Mannův U test

Antitrombotickou terapii užívalo 145 (43,5 % pacientů) s následující četností terapeutických režimů: nízká dávka ASA u 61 (42 %), VKA u 48 (33,5 %), kombinovaná terapie (duální antiagregační léčba nebo kombinace antikoagulace a antiagregace) u 19 (13 %), DOAC u 16 (11 %) a nízkomolekulární heparin u 1 (0,5 %) nemocného.

Srovnání laboratorních parametrů obou skupin (nemocní s antitrombotiky a nemocní bez antitrombotik) zobrazuje tabulka 6. Statisticky významný rozdíl byl pozorován u koagulačních parametrů a v koncentraci kreatininu (vyšší prevalence chronické renální insuficience u pacientů s antitrombotiky).

**Tabulka 6:** Laboratorní nálezy

Charakteristika	Antitrombotika		P
	Ano N = 145	Ne N = 188	
Minimální koncentrace Hb (g/l)	84,72 ± 23,64	88,99 ± 25,69	0,12
Kreatinin (μmol/l)	145,05 ± 142,50	112,50 ± 91,79	0,01
ALT (μkat/l)	0,51 ± 0,68	1,09 ± 4,80	0,15
AST (μkat/l)	0,67 ± 0,76	2,29 ± 12,98	0,14
Trombocyty (x 10 <sup>3</sup> )	247,93 ± 104,08	255,48 ± 141,35	0,59
INR	2,23 ± 2,60	1,27 ± 0,46	<0,001
aPTT (s)	30,25 ± 18,32	23,81 ± 11,20	<0,001

ALT = alanin transamináza, aPTT = aktivovaný parciální tromboplastinový čas, AST = aspartát transamináza, Hb = hemoglobin, INR = mezinárodní normalizovaný poměr  
Studentův t-test

### 3.3. Výsledky

#### 3.3.1. Krátkodobé přežívání a endoskopické nálezy

Celková hospitalizační mortalita v analyzované kohortě činila 12,3 %. U 12 (29,2 %) nemocných, kteří zemřeli během hospitalizace, bylo krvácení označeno za příčinu úmrtí. Ostatní zemřeli z jiných příčin – nejčastěji nosokomiální infekce a progresse multiorgánového selhání.

Při srovnání endoskopických nálezů je patrné, že nejčastější kauzativní lézí byl peptický vřed (46 %), přičemž gastrická lokalizace byla více prevalentní v porovnání s duodenální lokalizací. V kohortě nemocných bez antitrombotické terapie byl pozorován vyšší výskyt variceálního krvácení do horní etáže GIT (17,6 % vs. 8,3 %,  $P = 0,014$ ).

Podíl pacientů vyžadujících podání transfuze během hospitalizace se v závislosti na předchozím užívání antitrombotické terapie významně nelišil (67,6 % vs. 59,0 %,  $P = 0,1$ ). 11 (3,3 %) pacientů podstoupilo kvůli krvácení do GIT chirurgický zákrok. Hemorhagický šok vyžadující podání vazoaktivní medikace byl pozorován u 53 (15,9 %) subjektů.

Jediným prediktorem asociovaným s vyšším rizikem nemocniční mortality před i po aplikaci propensity score matching byl dle multivariantní logistické regrese rozvoj hemorhagického šoku (OR: 4,4; 95% CI 1,9 – 10,2;  $P < 0,001$ ; po aplikaci propensity score matching OR: 5,3; 95% CI 1,8 – 15,7;  $P = 0,003$ ). Podstatným zjištěním je, že u nemocných užívajících antitrombotickou terapii nebylo pozorováno vyšší riziko nemocniční mortality (OR: 2,0; 95% CI 0,8 – 5,1;  $P = 0,1$ , po aplikaci propensity score matching OR: 1,8; 95% CI 0,6 – 5,7;  $P = 0,3$ ). Vyšší zátěž komorbiditami byla spojena s vyšší nemocniční mortalitou v analýze bez využití propensity score matching (OR: 1,3; 95% CI 1,1 – 1,6;  $P = 0,012$ ), po aplikaci propensity score matching již statistická významnost nebyla patrná (OR: 1,4; 95% CI 1,0 – 1,8;  $P = 0,3$ ), což může být dáno redukovanou velikostí zkoumaného vzorku. Anamnéza maligního onemocnění nedosáhla statistické významnosti v predikci horší nemocniční prognózy (po propensity score matching OR: 3,0; 95% CI 0,9 – 10,4;  $P = 0,08$ ).

**Tabulka 7:** Přežívání během hospitalizace (multivariantní logistická regrese před použitím propensity score matching)

Proměnná	Úmrtí během hospitalizace (N = 41)	Přežili (N = 292)	Celkem (N = 333)	Poměr šancí (95% CI)	P
Věk, průměr (roky)	75,0 ± 14,1	68,4 ± 16,3	69,2 ± 16,2	1,0 (1,0–1,1)	0,8
CCI, průměr	6,9 ± 2	5,6 ± 2	5,8 ± 2	1,3 (1,1–1,6)	0,012
Podání transfuze	36 (88 %)	173 (60 %)	209 (63 %)	2,9 (1,1–8,6)	0,46
Hypertenze	22 (53 %)	189 (65 %)	211 (64 %)	0,2 (0,1–0,6)	0,001
Šok	17 (41 %)	36 (12 %)	53 (16 %)	4,4 (1,9–10,2)	<0,001
Antitrombotika	21 (51 %)	124 (42 %)	145 (43 %)	2,0 (0,8–5,1)	0,1
Malignita	10 (24 %)	27 (9 %)	37 (11 %)	2,1 (0,8–5,8)	0,14

CCI = index komorbidit dle Charlsonové

**Tabulka 8:** Přežívání během hospitalizace (multivariantní logistická regrese, propensity score matching)

Proměnná	Úmrtí během hospitalizace (N = 24)	Přežili (N = 164)	Celkem (N = 188)	Poměr šancí (95% CI)	P
Věk, průměr (roky)	78,0 ± 1,6	74,7 ± 7	75,1 ± 0,7	1,0 (1,0–1,1)	0,1
CCI, průměr	7,2 ± 2,0	6,1 ± 1,9	5,8 ± 2,0	1,4 (1,0–1,8)	0,3
Podání transfuze	21 (88 %)	97 (59 %)	118 (62 %)	2,9 (1,1–8,6)	0,46
Hypertenze	13 (54 %)	119 (73 %)	132 (70 %)	0,3 (0,8–0,9)	0,03
Šok	11 (45 %)	22 (13 %)	53 (16 %)	5,3 (1,8–15,7)	0,003
Antitrombotika	12 (50 %)	82 (50 %)	145 (43 %)	1,8 (0,6–5,7)	0,3
Malignita	7 (29 %)	15 (9 %)	37 (11 %)	3,0 (0,9–10,4)	0,08

CCI = index komorbidit dle Charlsonové

Není bez zajímavosti, že anamnéza arteriální hypertenze byla asociována s lepší prognózou během hospitalizace pro akutní krvácení (OR: 0,2; 95% CI 0,1 – 0,6; P = 0,001; po propensity score matching OR: 0,3; 95% CI 0,8 – 0,9; P = 0,003). Vliv ostatních proměnných na nemocniční mortalitu zobrazuje tabulka 7 a po propensity score matching tabulka 8.

Abychom byli schopni posoudit vliv předchozí antikoagulační a antiagregační terapie na incidenci nežádoucích událostí během hospitalizace (smrt, podání transfuze, hodnota poklesu koncentrace hemoglobinu), porovnali jsme tři páry kohort s využitím propensity score matching: antiagregace vs. žádná antitrombotická terapie, antikoagulace vs. žásná antitrombotická terapie a antiagregace vs. antikoagulace (tabulka 9). Statisticky významně vyšší část nemocných s antikoagulační terapií vyžadovala podání transfuze během hospitalizace při porovnání s kohortou nemocných užívajících antiagregační léčbu (75 % vs. 56 %; P = 0,01), při porovnání s kohortou subjektů bez jakékoliv antitrombotické terapie podobný rozdíl pozorován nebyl.

**Tabulka 9:** Komplikace hospitalizace a nemocniční mortalita (propensity score matching)

Proměnná			Poměr šancí (95% CI)	P
	Antiagregace N = 63	Kontrola N = 63		
Smrt	9 (14 %)	7 (11 %)	1,3 (0,5–3,8)	0,6
Šok	9 (14 %)	14 (22 %)	0,6 (0,2–1,5)	0,2
Transfuze	42 (67 %)	37 (58 %)	1,4 (0,7–2,9)	0,4
Pokles hemoglobinu, průměr	27,3 ± 22,6	22,5 ± 19,3	NA	0,2
	Antikoagulace N = 57	Kontrola N = 57		
Smrt	5 (9 %)	7 (12 %)	0,6 (0,2–2,3)	0,5
Šok	7 (12 %)	10 (18 %)	0,6 (0,2–1,9)	0,4

Transfuze	37 (65 %)	33 (57 %)	1,3 (0,6–2,8)	0,4
Pokles hemoglobinu, průměr	30,4 ± 20,5	24,5 ± 20,9	NA	0,1

	<b>Antikoagulace</b>	<b>Antiagregace</b>		
	<b>N = 70</b>	<b>N = 70</b>		
Smrt	10 (14 %)	7 (10 %)	1,5 (0,5–4,1)	0,4
Šok	11 (16 %)	11 (16 %)	1,0 (0,4–2,4)	1,0
Transfuze	53 (75 %)	39 (56 %)	2,4 (1,2–5,1)	0,01
Pokles hemoglobinu, průměr	30,7 ± 22,9	26,7 ± 21,9	NA	0,3

Pearsonův  $\chi^2$  test, Studentův t-test

### 3.3.2. Přežívání během 6 měsíců a další antitrombotická terapie

Mortalita během prvních 6 měsíců činila 31,6 %. Dle multivariální logistické regrese byly nezávislé prediktory vyšší mortality následující: vyšší věk, vyšší hodnota indexu komorbidit, anamnéza onkologického onemocnění a jaterní cirhózy (tabulka 10). Protektivní efekt hypertenze pozorovaný z hlediska nemocniční mortality byl patrný i během 6měsíčního sledování (OR: 0,4; 95% CI: 0,2–0,8; P = 0,02). Nemocní s vyšším body mass index vykazovali numericky nižší riziko mortality nedosahující statistické významnosti (OR: 0,9; 95% CI: 0,9–1,0; P = 0,053).

**Tabulka 10:** Přežívání během 6 měsíců (multivariální logistická regrese)

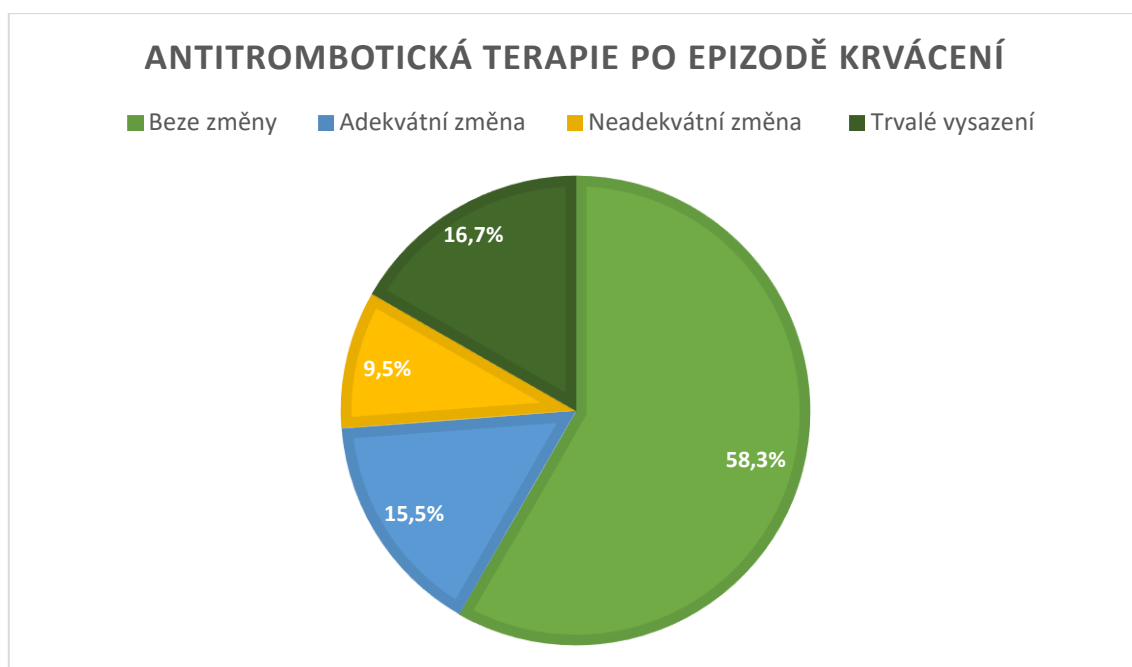
<b>Proměnná</b>	<b>Zemřeli</b>	<b>Přežili</b>	<b>Celkem</b>	<b>Poměr šancí</b>	<b>P</b>
	<b>(N = 100)</b>	<b>(N = 216)</b>	<b>(N = 316)</b>	<b>(95% CI)</b>	
Věk, průměr	74,1 ± 15,1	66,9 ± 16,3	69,2 ± 16,2	1,0 (1,0–1,1)	0,002
CCI, průměr	6,9 ± 1,9	5,4 ± 2,1	5,9 ± 2,2	1,4 (1,2–1,7)	<0,001
BMI, průměr (kg/m <sup>2</sup> )	25,3 ± 5,2	26,9 ± 5,1	26,4 ± 5,2	0,9 (0,9–1,0)	0,053
Hypertenze	62 (62,0 %)	141 (65,3 %)	203 (60,2 %)	0,4 (0,2–0,8)	0,019

Antitrombotika	43 (43,0 %)	94 (43,5 %)	137 (40,7 %)	0,9 (0,5–1,7)	0,8
Malignita	24 (24,0 %)	12 (5,6 %)	36 (10,7 %)	3,6 (1,6–8,1)	0,002
Cirhóza jater	26 (26,0 %)	41 (19,0 %)	67 (19,9 %)	2,2 (1,0–4,4)	0,029

---

BMI = body mass index, CCI = index komorbidit dle Charlsonové

Údaje z 6měsíčního sledování chybí z celkové kohorty u 17 nemocných (tito nebyli dále analyzováni). Po úvodní hospitalizaci přetrvávala indikace k antitrombotické terapii u 84/94 (89,4 %) nemocných. Nejčastější indikací antitrombotické terapie představovala FS ve 39 případech (46,6 %), dále ischemická choroba srdeční u 23 pacientů (27,4 %). Z uvedených 84 pacientů s přetrvávající indikací chronické antitrombotické terapie (a kompletně dohledatelnými záznamy) 49 (58,3 %) nemocných pokračovalo ve stejné antitrombotické léčbě jako před hospitalizací pro akutní krvácení. V této kohortě bylo 16 (32,7 %) pacientů léčeno VKA, 23 (46,9 %) užívalo ASA, čtyři (8,2 %) nemocní byli léčeni DOAC a 1 (2,0 %) klopidogrelem. U skupiny 13 (15,5 %) pacientů z uvedeného počtu 84 došlo k adekvátní změně antitrombotické terapie: u pěti byla ASA nahrazena klopidogrelem, tři pacienti změnili jiné orální antikoagulancium na terapii apixabanem, u čtyřech pacientů byla zredukována kombinovaná antitrombotická terapie a u jednoho nemocného došlo ke změně rivaroxabanu na VKA. Inadekvátní deescalace antitrombotické terapie byla patrna u 8 (9,5 % z počtu 84) nemocných: ve čtyřech případech byla orální antikoagulační terapie nahrazena nízkomolekulárním heparinem v preventivní dávce, u dalších 4 nemocných byla orální antikoagulační terapie nahrazena ASA. U 14 (16,7 %) nemocných z 84 s přetrvávající indikací k chronické antitrombotické terapii byla antitrombotika kompletně vysazena (9 x FS, 4 x ischemická choroba srdeční, 1 x stenóza karotidy) (obrázek 17). Není bez zajímavosti, že pouze jeden pacient byl referován k provedení LAAC. U nemocných, kteří pokračovali s užíváním antitrombotické terapie i po epizodě krvácení, nebyla pozorována rekurence krvácení. Podobně nebyla dokumentována ischemická událost u nemocných, u kterých byla vysazena nebo redukována antitrombotická léčba. Jeden pacient s fibrilací síní užívající VKA (i po epizodě krvácení) utrpěl během 6měsíčního sledování fatální ischemický iktus.



Obrázek 17: Výšečový graf zobrazující antitrombotické režimy po epizodě krvácení

### 3.4. Diskuse

Ve sledované kohortě nemocných nebyla předchozí antitrombotická terapie asociována s horším přežíváním po epizodě akutního krvácení do horní etáže GIT. Hlavním prediktorem horší nemocniční prognózy byl rozvoj hemorhagického šoku během úvodní hospitalizace. Z pohledu 6měsíční prognózy byly s horší prognózou spojeny následující charakteristiky: vyšší věk, vyšší index komorbidit, přítomnost maligního onemocnění a jaterní cirhózy. Adekvátní antitrombotická terapie byla navracena nemocným po epizodě krvácení v 73,8 % případů.

Nemocniční mortalita studované kohorty (12,3 %) byla srovnatelná s ostatními observačními studii (6–14 %) [23, 124-126]. V práci, kterou publikoval Paspatis se spolupracovníky, byla popsána nemocniční mortalita 5,6 % [127]. V podskupině nemocných bez komorbidit nebylo nicméně patrné žádné úmrtí. Rockall se spolupracovníky reportovali 11% mortalitu nemocných přijatých pro akutní krvácení do horní etáže GIT, podobně ale u nemocných mladších 60 let bez zátěže komorbiditami byla pozorovaná nemocniční mortalita pouze 0,1 % [126]. Ahsberg se spolupracovníky ve své rozsáhlé analýze v logistickém regresním modelu prokázali, že vyšší počet komorbidit je nezávislým rizikovým faktorem vyšší nemocniční mortality, což je plně v souladu s našimi výsledky [128]. Další faktory přispívající k vyšší mortalitě jsou akutní přijetí k hospitalizaci a krvácení u nemocných hospitalizovaných z jiných důvodů (33 %

mortalita popisována Rockallem a spolupracovníky) [126]. Dle našeho pozorování je vyšší riziko úmrtí spojeno s rozvojem hemoragického šoku, což bylo též popsáno i ostatními autory [129, 130].

Navzdory tomu, že nemocní užívající antitrombotickou terapii, nebyla u těchto pacientů pozorována vyšší nemocniční mortalita. Vzhledem k tomu, že představují antitrombotika odstranitelný rizikový faktor krvácení do GIT, mohou teoreticky vést k časnější manifestaci lézí, které by bez antitrombotik zůstávaly subklinické. Lze tedy očekávat, že krvácení u nemocných bez antitrombotické terapie je projevem pokročilejšího onemocnění. Vysazení antitrombotické terapie také představuje terapeutické opatření, což je další skutečností, která může ovlivňovat prognózu v pozitivním slova smyslu.

Není bez zajímavosti, že studie hodnotící vliv antitrombotické terapie na prognózu nemocných s krvácením do GIT nejen, že neprokázaly horší přežívání této skupiny nemocných, ale dokonce poukázaly na nižší mortalitu nemocných s antitrombotiky [23, 125, 131]. V předkládané studii jsme nepozorovali protektivní efekt antitrombotické terapie popsaný ostatními autory.

Šestiměsíční mortalita v analyzované kohortě byla vyšší v porovnání s ostatními publikacemi na toto téma, což je pravděpodobně důsledkem vyšší zátěže komorbiditami. Horší přežívání bylo spojeno s vyšším věkem, vyšším indexem komorbidit, přítomností maligního onemocnění a anamnézou jaterní cirhózy. Blatchford se spolupracovníky ve své práci reportovali 14% roční mortalitu nemocných hospitalizovaných pro akutní krvácení do GIT [132]. Faktory spojené s vyšší roční mortalitou byly vyšší věk, preexistující malignita a ostatní závažná přidružená onemocnění jako je renální nebo hepatální selhání, srdeční selhání a šok při přijetí. Předchozí užívání antitrombotické terapie se neukázalo býti prediktorem vyššího rizika mortality, což je plně v souladu se závěry naší analýzy.

Zajímavým zjištěním bylo, že antihypertenzní medikace se ukázala býti protektivním faktorem z hlediska rizika jak nemocniční, tak šestiměsíční mortality. Tento jev lze teoreticky vysvětlit inhibicí osy renin-angiotenzin-aldosteron, která je předmětem mechanismu účinku většiny antihypertenziv [133]. Affesa s kolegy ve své práci poukázali na fakt, že syndrom systémové zánětlivé odpovědi lze pozorovat asi u jedné třetiny nemocných s akutním krvácením do GIT [134]. Podle dat z experimentálních studií provokuje angiotenzin II svou prozánětlivou aktivitou rozvoj endoteliální



a mikrovaskulární dysfunkce [135, 136]. Navzdory tomu, že bylo dosud publikováno poměrně málo dat k tomuto tématu, je hypoteticky možné, že inhibice osy renin-angiotenzin-aldosteron může do určité míry bránit rozvoji hemodynamických nežádoucích událostí snížením plasmatické koncentrace angiotensinu II. U kriticky nemocných pacientů, u kterých vede krvácení k rozvoji hemorhagického šoku, nelze nicméně očekávat snížení mortality po blokadě systému renin-angiotenzin-aldosteron a zvýšení poměru angiotenzin I / angiotenzin II, což prokázal ve své práci Bellomo se spolupracovníky [137].

Téměř 75 % pacientů pokračovalo po epizodě krvácení v adekvátní antitrombotické terapii. 27,4 % z těchto nemocných užívalo VKA a 11,3 % DOAC. Hlavním důvodem vyšší prevalence VKA mezi antikoagulačními preparáty jsou pravidla úhrady těchto preparátů, která byla platná v České republice v roce 2019 a do určité míry limitovala širší preskripci DOAC. Četnost krvácení do GIT se jeví při porovnání DOAC a VKA srovnatelná, rizikovější z tohoto hlediska jsou molekuly rivaroxaban a dabigatran, u kterých je krvácení do GIT častější než u VKA [138]. Není bez zajímavosti, že pouze jeden pacient z celé kohorty byl referován k provedení LAAC. To jistě svědčí o nízkém využití této léčebné modalitě v klinické praxi.

Antitrombotická terapie byla zcela vysazena téměř u 17 % subjektů. Jak ve své práci prokázal Broderick se spolupracovníky, vysazení antitrombotik během 60 dnů předchází rozvoji ischemické cévní mozkové příhody u 5 % pacientů [8]. U nemocných s ischemickou chorobou srdeční je vysazení ASA spojeno s 1,6násobným zvýšením rizika nefatálního infarktu myokardu [139]. Jakkoli není evidence v této oblasti mnoho, lze se domnívat, že znovuzahájení antitrombotické terapie po epizodě krvácení do GIT přináší pro nemocné benefit. Prospektivní observační studie publikovaná Senguptou se spolupracovníky analyzovala osud 197 pacientů s antikoagulační terapií po epizodě krvácení do GIT [140]. V této kohortě byla antikoagulancia vysazena ve 39 % případů. Znovuzahájení terapie bylo spojeno s nižší incidencí trombotických událostí bez statisticky významného rozdílu v rekurenci krvácení během 90 dnů. K podobným závěrům dochází také metaanalýza tří studií; reiniciace VKA vedla k méně tromboembolickým příhodám (HR: 0,68; 95% CI: 0,52–0,88; P = 0,004) a k nižší mortalitě (HR: 0,76; 95% CI: 0,66–0,8; P <0,001), nebyla nicméně asociována se signifikantně vyšším rizikem rekurence krvácení [141].

Data týkající se optimálního načasování znovu nasazení antitrombotické terapie po epizodě krvácení do GIT jsou limitovaná. Je třeba zmínit retrospektivní kohortovou studii Qereshiho a spolupracovníků, ve které byli nemocní rozděleni do skupin podle načasování reiniciace antitrombotické terapie po epizodě krvácení do GIT. Konkrétně šlo o 5 skupin: <7 dnů (N = 62), 7–15 dnů (N = 51), 15–21 dnů (N = 58), 21–30 dnů (N = 53) a >30 dnů (N = 429). Ve všech čtyřech skupinách, ve kterých došlo k znovu zahájení terapie před 30. dnem byla pozorována signifikantně nižší mortalita v porovnání s 5. skupinou, ve které byla antikoagulační terapie zahájena po 30. dni od krvácení. Znovu zahájení antikoagulace bylo spojeno s nižším výskytem tromboembolických událostí bez rozdílu v incidenci krvácivých příhod, což je plně v souladu s výsledky, které publikoval Sengupta.

Vezmeme-li v úvahu výše uvedená data a absenci evidence pro existenci vztahu mezi antitrombotickou terapií a zhoršením krátkodobé mortality, je třeba nahlížet na kompletní vysazení antitrombotik u téměř 17 % v naší kohortě jako na závažné téma.

### **3.5. Limitace studie**

Předkládaná studie je zatížena několika limitacemi: (1) relativně malá velikost studované populace a absence kompletních dat z 6měsíčního sledování u 17 (5 %) nemocných, (2) analýza se týkala pouze krvácení do horní etáže GIT, pacienti s krvácením do dolní etáže byli vyřazeni, (3) šlo o retrospektivní studii s kontrolní skupinou vytvořenou pomocí propensity score matching a (4) absence dat o příčinách úmrtí během 6měsíčního sledování.

Naopak lze také zmínit některé přednosti této analýzy: (1) detailní popis přidružených onemocnění, které podle všeho hrají zásadní roli v prognóze této skupiny nemocných, (2) analýza antitrombotických režimů během dalšího sledování a (3) zahrnutí kompletní neselektované populace nemocných referovaných k endoskopii z oblastí spádových pro zúčastněná centra.

### **3.6. Závěr**

Ve studované kohortě nemocných nebyla pozorována asociace mezi antiagregační nebo antikoagulační terapií a vyšší nemocniční mortalitou po epizodě akutního krvácení do horní etáže GIT. Horší krátkodobá prognóza byla pozorována u nemocných,

kteří během hospitalizace vyhadovali známky hemorhagického šoku. Vyšší 6měsíční mortalita byla spojena s vyšší zátěží komorbidit, diagnózou jaterní cirhózy nebo maligního onemocnění. Anamnéza arteriální hypertenze představovala protektivní faktor. U 17 % nemocných nebyla antitrombotická terapie po krvácení znovu zahájena navzdory tomu, že přetrvávala indikace k jejímu užívání. Jeden pacient ze sledované kohorty byl referován k LAAC.

#### 4. Souhrn závěrů

Katetrizační uzávěr ouška levé síně je metodou upevňující svou pozici mezi ostatními rutinně prováděnými intervenčními procedurami na kardiologických pracovištích. Předkládané studie poskytují několik klinicky relevantních závěrů a vyplňují tím dosud přítomné vědomostní mezery.

Práce zabývající se optimální lokalizací transeptální punkce prokazuje v první řadě fakt, který dosud nebyl v odborné literatuře objektivizován. Totiž, že klasické univerzální doporučení provedení punkce mezisíňové přepážky v postero-inferiorním kvadrantu nemusí platit přibližně u 60 % pacientů. Naše skupina již poznatky z tohoto projektu implementovala do rutinní praxe a jako součást preprocedurální přípravy hodnotíme při mlutiplanární rekonstrukci CT úhel mezi ostiemi ouška levé síně a mitrálním anulem k identifikaci nemocných s anatomickými poměry favorizujícími pouze anteriorní, nebo pouze posteriorní transeptální punkci. Dalším přínosem této analýzy je definování metodiky in vitro simulace, která může být podkladem pro další projekty na dané téma. V neposlední řadě tato studie potvrzuje využitelnost 3D tisku pro tento druh preprocedurální in vitro simulace.

Retrospektivní analýza nemocných s antitrombotickou terapií, kteří prodělali krvácení do horní etáže GIT poukazuje především na to, že samotné užívání antitrombotické medikace nepredikuje vyšší krátkodobou mortalitu. V praxi má tento nález zmírnit obavu z reiniciace prognosticky zásadní antitrombotické terapie u těchto nemocných. Druhým podstatným výstupem je fakt, že u přibližně jedné čtvrtiny pacientů dochází v běžné praxi k neadekvátní deescalaci nebo dokonce k vysazení antitrombotické terapie, což může neblaze ovlivnit dlouhodobou prognózu. Předkládaná práce také poukazuje na stále relativně nízké využití intervenčního uzávěru ouška levé síně v kohortě nemocných po krvácení do GIT.

## 5. Zdroje

1. Baigent, C., et al., *Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials*. Lancet, 2009. **373**(9678): p. 1849-60.
2. Mehta, S.R., et al., *Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study*. Lancet, 2001. **358**(9281): p. 527-33.
3. Wallentin, L., et al., *Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes*. N Engl J Med, 2009. **361**(11): p. 1045-57.
4. Wiviott, S.D., et al., *Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes*. N Engl J Med, 2007. **357**(20): p. 2001-15.
5. Hart, R.G., L.A. Pearce, and M.I. Aguilar, *Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation*. Ann Intern Med, 2007. **146**(12): p. 857-67.
6. Ruff, C.T., et al., *Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials*. Lancet, 2014. **383**(9921): p. 955-62.
7. Yao, X., et al., *Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation*. J Am Heart Assoc, 2016. **5**(2).
8. Broderick, J.P., et al., *Withdrawal of antithrombotic agents and its impact on ischemic stroke occurrence*. Stroke, 2011. **42**(9): p. 2509-14.
9. Toyoda, K., et al., *Dual Antithrombotic Therapy Increases Severe Bleeding Events in Patients With Stroke and Cardiovascular Disease*. Stroke, 2008. **39**(6): p. 1740-1745.
10. Patel, M.R., et al., *Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation*. New England Journal of Medicine, 2011. **365**(10): p. 883-891.
11. Pasea, L., et al., *Bleeding in cardiac patients prescribed antithrombotic drugs: electronic health record phenotyping algorithms, incidence, trends and prognosis*. BMC Medicine, 2019. **17**(1): p. 206.
12. Benjamin, E.J., et al., *Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association*. Circulation, 2019. **139**(10): p. e56-e528.
13. Sankaranarayanan, R., et al., *How does Chronic Atrial Fibrillation Influence Mortality in the Modern Treatment Era?* Curr Cardiol Rev, 2015. **11**(3): p. 190-8.
14. Wolf, P.A., R.D. Abbott, and W.B. Kannel, *Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study*. Stroke, 1991. **22**(8): p. 983-8.
15. McGrath, E.R., et al., *Association of atrial fibrillation with mortality and disability after ischemic stroke*. Neurology, 2013. **81**(9): p. 825-32.
16. Connolly, S.J., et al., *Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation*. New England Journal of Medicine, 2009. **361**(12): p. 1139-1151.
17. Granger, C.B., et al., *Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation*. New England Journal of Medicine, 2011. **365**(11): p. 981-992.
18. Giugliano, R.P., et al., *Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation*. New England Journal of Medicine, 2013. **369**(22): p. 2093-2104.
19. Gu, Z.C., et al., *Risk of Major Gastrointestinal Bleeding With New vs Conventional Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020. **18**(4): p. 792-799.e61.
20. Rosenstock, S.J., et al., *Improving quality of care in peptic ulcer bleeding: nationwide cohort study of 13,498 consecutive patients in the Danish Clinical Register of Emergency Surgery*. Am J Gastroenterol, 2013. **108**(9): p. 1449-57.
21. Rockall, T.A., et al., *Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage*. Gut, 1996. **38**(3): p. 316-21.
22. Hozman, M., et al., *Previous antithrombotic therapy does not have an impact on the in-hospital mortality of patients with upper gastrointestinal bleeding*. Eur Heart J Suppl, 2023. **25**(Suppl E): p. E25-e32.

23. Marmo, R., et al., *Improved Survival for Patients With Acute Upper Gastrointestinal Bleeding While on Antithrombotic Therapy: A Multicenter Prospective Cohort Study*. J Clin Gastroenterol, 2023. **57**(3): p. 278-284.
24. Blackshear, J.L. and J.A. Odell, *Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation*. Ann Thorac Surg, 1996. **61**(2): p. 755-9.
25. Holmes, D.R., 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, 2009. **374**(9689): p. 534-42.
26. Holmes, D.R., Jr., 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. **64**(1): p. 1-12.
27. Osmancik, P., et al., *Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation*. J Am Coll Cardiol, 2020. **75**(25): p. 3122-3135.
28. Regazzoli, D., et al., *Left Atrial Appendage: Physiology, Pathology, and Role as a Therapeutic Target*. Biomed Res Int, 2015. **2015**: p. 205013.
29. Sadler, T.W., *Langman's medical embryology*. Fourteenth edition. ed. 2019, Philadelphia: Wolters Kluwer.
30. Ho, S.Y., J.A. Cabrera, and D. Sanchez-Quintana, *Left atrial anatomy revisited*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2012. **5**(1): p. 220-8.
31. Shirani, J. and J. Alaeddini, *Structural remodeling of the left atrial appendage in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: Implications for thrombus formation, systemic embolism, and assessment by transesophageal echocardiography*. Cardiovasc Pathol, 2000. **9**(2): p. 95-101.
32. Hensey, M., et al., *A Review of the Anatomical and Histological Attributes of the Left Atrial Appendage with Descriptive Pathological Examination of Morphology and Histology*. J Atr Fibrillation, 2018. **10**(6): p. 1650.
33. DeSimone, C.V., et al., *A Review Of The Relevant Embryology, Pathohistology, And Anatomy Of The Left Atrial Appendage For The Invasive Cardiac Electrophysiologist*. J Atr Fibrillation, 2015. **8**(2): p. 1129.
34. Al-Saady, N.M., O.A. Obel, and A.J. Camm, *Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism*. Heart, 1999. **82**(5): p. 547-54.
35. Millucci, L., et al., *Prevalence of isolated atrial amyloidosis in young patients affected by congestive heart failure*. ScientificWorldJournal, 2012. **2012**: p. 293863.
36. Di Biase, L., et al., *Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(6): p. 531-8.
37. Hoit, B.D., et al., *Altered left atrial compliance after atrial appendectomy. Influence on left atrial and ventricular filling*. Circ Res, 1993. **72**(1): p. 167-75.
38. Bansal, M. and R.R. Kasliwal, *Echocardiography for left atrial appendage structure and function*. Indian Heart J, 2012. **64**(5): p. 469-75.
39. García-Fernández, M.A., et al., *Left atrial appendage Doppler flow patterns: implications on thrombus formation*. Am Heart J, 1992. **124**(4): p. 955-61.
40. *Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography*. Ann Intern Med, 1998. **128**(8): p. 639-47.
41. Herman, D., et al., *The effect of left atrial appendage closure on heart failure biomarkers: A PRAGUE-17 trial subanalysis*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2021. **32**(10): p. 2645-2654.
42. Kempf, T., et al., *Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(11): p. 1054-60.
43. Gehlken, C., et al., *Galectin-3 in Heart Failure: An Update of the Last 3 Years*. Heart Fail Clin, 2018. **14**(1): p. 75-92.

44. Ross, J., Jr., E. Braunwald, and A.G. Morrow, *Transseptal left atrial puncture; new technique for the measurement of left atrial pressure in man*. Am J Cardiol, 1959. **3**(5): p. 653-5.
45. Brockenbrough, E.G. and E. Braunwald, *A new technic for left ventricular angiocardiology and transseptal left heart catheterization*. The American Journal of Cardiology, 1960. **6**(6): p. 1062-1064.
46. Inoue, K., et al., *Clinical application of transvenous mitral commissurotomy by a new balloon catheter*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1984. **87**(3): p. 394-402.
47. Haïssaguerre, M., et al., *Successful catheter ablation of atrial fibrillation*. J Cardiovasc Electrophysiol, 1994. **5**(12): p. 1045-52.
48. Radinovic, A., et al., *Different transseptal puncture for different procedures: Optimization of left atrial catheterization guided by transesophageal echocardiography*. Ann Card Anaesth, 2016. **19**(4): p. 589-593.
49. Viles-Gonzalez, J.F., et al., *The clinical impact of incomplete left atrial appendage closure with the Watchman Device in patients with atrial fibrillation: a PROTECTAF (Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage Versus Warfarin Therapy for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation) substudy*. J Am Coll Cardiol, 2012. **59**(10): p. 923-9.
50. Lakkireddy, D., et al., *Amplatzer Amulet Left Atrial Appendage Occluder Versus Watchman Device for Stroke Prophylaxis (Amulet IDE): A Randomized, Controlled Trial*. Circulation, 2021. **144**(19): p. 1543-1552.
51. Alkhouli, M., et al., *Peridevice Leak After Left Atrial Appendage Occlusion*. JACC: Cardiovascular Interventions, 2023. **16**(6): p. 627-642.
52. Dukkipati, S.R., et al., *Impact of Peridevice Leak on 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure*. Journal of the American College of Cardiology, 2022. **80**(5): p. 469-483.
53. Alkhouli, M., et al., *Clinical Impact of Residual Leaks Following Left Atrial Appendage Occlusion: Insights From the NCDR LAAO Registry*. JACC: Clinical Electrophysiology, 2022. **8**(6): p. 766-778.
54. Ramchand, J., et al., *Imaging for Percutaneous Left Atrial Appendage Closure: A Contemporary Review*. Structural Heart, 2019. **3**(5): p. 364-382.
55. Asmarats, L. and J. Rodés-Cabau, *Percutaneous Left Atrial Appendage Closure*. Circulation: Cardiovascular Interventions, 2017. **10**(11): p. e005359.
56. Osmancik, P., et al., *A Comparison of Cardiac Computed Tomography, Transesophageal and Intracardiac Echocardiography, and Fluoroscopy for Planning Left Atrial Appendage Closure*. J Atr Fibrillation, 2021. **13**(6): p. 20200449.
57. Saw, J., et al., *Comparing Measurements of CT Angiography, TEE, and Fluoroscopy of the Left Atrial Appendage for Percutaneous Closure*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2016. **27**(4): p. 414-22.
58. Goitein, O., et al., *Printed MDCT 3D models for prediction of left atrial appendage (LAA) occluder device size: a feasibility study*. EuroIntervention, 2017. **13**(9): p. e1076-e1079.
59. Cho, I., et al., *Pre-procedural determination of device size in left atrial appendage occlusion using three-dimensional cardiac computed tomography*. Sci Rep, 2021. **11**(1): p. 24107.
60. Glikson, M., et al., *EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion – an update*. EP Europace, 2020. **22**(2): p. 184-184.
61. Saw, J., et al., *SCAI/HRS Expert Consensus Statement on Transcatheter Left Atrial Appendage Closure*. Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions, 2023. **2**(3).
62. Ciobotaru, V., et al., *Left atrial appendage occlusion simulation based on three-dimensional printing: new insights into outcome and technique*. EuroIntervention, 2018. **14**(2): p. 176-184.

63. Hozman, M., et al., *Transseptal puncture in left atrial appendage closure guided by 3D printing and multiplanar CT reconstruction*. Catheterization and Cardiovascular Interventions, 2023. **n/a(n/a)**.
64. Reddy, V.Y., et al., *5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials*. J Am Coll Cardiol, 2017. **70**(24): p. 2964-2975.
65. Tan, B.E.X., et al., *Direct Oral Anticoagulant Versus Warfarin After Left Atrial Appendage Closure With WATCHMAN: Updated Systematic Review and Meta-analysis*. Current Problems in Cardiology, 2022. **47**(11): p. 101335.
66. Kar, S., et al., *Primary Outcome Evaluation of a Next-Generation Left Atrial Appendage Closure Device*. Circulation, 2021. **143**(18): p. 1754-1762.
67. Della Rocca, D.G., et al., *Half-Dose Direct Oral Anticoagulation Versus Standard Antithrombotic Therapy After Left Atrial Appendage Occlusion*. JACC Cardiovasc Interv, 2021. **14**(21): p. 2353-2364.
68. Reddy, V.Y., 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)*. J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(25): p. 2551-6.
69. Tzikas, A., et al., *Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug*. EuroIntervention, 2016. **11**(10): p. 1170-9.
70. Korsholm, K., et al., *Transcatheter left atrial appendage occlusion in patients with atrial fibrillation and a high bleeding risk using aspirin alone for post-implant antithrombotic therapy*. EuroIntervention, 2017. **12**(17): p. 2075-2082.
71. Weise Felix, K., et al., *Short-term dual antiplatelet therapy after interventional left atrial appendage closure with different devices*. EuroIntervention, 2018. **13**(18): p. e2138-e2146.
72. Carvalho, P.E.P., et al., *Network Meta-Analysis of Initial Antithrombotic Regimens After Left Atrial Appendage Occlusion*. J Am Coll Cardiol, 2023. **82**(18): p. 1765-1773.
73. Boersma, L.V., 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. **37**(31): p. 2465-74.
74. Boersma, L.V., 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. **14**(9): p. 1302-1308.
75. Boersma, L.V., et al., *Evaluating Real-World Clinical Outcomes in Atrial Fibrillation Patients Receiving the WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Technology*. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology, 2019. **12**(4): p. e006841.
76. Berti, S., et al., *Left atrial appendage closure using AMPLATZER™ devices: A large, multicenter, Italian registry*. Int J Cardiol, 2017. **248**: p. 103-107.
77. Branny, M., et al., *Nonprocedural bleeding after left atrial appendage closure versus direct oral anticoagulants: A subanalysis of the randomized PRAGUE-17 trial*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2023. **34**(9): p. 1885-1895.
78. Madhavan, M.V., et al., *Long-Term Outcomes of Randomized Controlled Trials Comparing Percutaneous Left Atrial Appendage Closure to Oral Anticoagulation for Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis*. Struct Heart, 2023. **7**(1): p. 100096.
79. Hildick-Smith, D., et al., *Left atrial appendage occlusion with the Amplatzer™ Amulet™ device: full results of the prospective global observational study*. Eur Heart J, 2020. **41**(30): p. 2894-2901.
80. Nielsen-Kudsk, J.E., et al., *Clinical Outcomes Associated With Left Atrial Appendage Occlusion Versus Direct Oral Anticoagulation in Atrial Fibrillation*. JACC Cardiovasc Interv, 2021. **14**(1): p. 69-78.
81. Gloekler, S., et al., *Left atrial appendage closure versus medical therapy in patients with atrial fibrillation: the APPLY study*. EuroIntervention, 2020. **16**(9): p. e767-774.



82. Hindricks, G., 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*. European Heart Journal, 2021. **42**(5): p. 373-498.
83. Joglar, J.A., 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. **0**(0).
84. Kleindorfer, D.O., et al., *2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2021. **52**(7): p. e364-e467.
85. Lockwood, S.M., et al., *Imaging the Left Atrial Appendage Prior to, During, and After Occlusion*. JACC: Cardiovascular Imaging, 2011. **4**(3): p. 303-306.
86. Alkhouli, M., et al., *Outcomes of Routine Intracardiac Echocardiography to Guide Left Atrial Appendage Occlusion*. JACC Clin Electrophysiol, 2020. **6**(4): p. 393-400.
87. Frangieh, A.H., et al., *Intracardiac versus transesophageal echocardiography for left atrial appendage occlusion with watchman*. Catheter Cardiovasc Interv, 2017. **90**(2): p. 331-338.
88. Patel, A., et al., *Left atrial appendage occlusion using intracardiac echocardiography*. Heart Rhythm, 2021. **18**(2): p. 313-317.
89. Tarabanis, C., et al., *A systematic review of the use of 3D printing in left atrial appendage occlusion procedures*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2022. **33**(11): p. 2367-2374.
90. Gharleghi, R., et al., *3D Printing for Cardiovascular Applications: From End-to-End Processes to Emerging Developments*. Annals of Biomedical Engineering, 2021. **49**(7): p. 1598-1618.
91. Mafeld, S., et al., *Three-dimensional (3D) printed endovascular simulation models: a feasibility study*. Ann Transl Med, 2017. **5**(3): p. 42.
92. Garcia, J., et al., *3D printing materials and their use in medical education: a review of current technology and trends for the future*. BMJ Simul Technol Enhanc Learn, 2018. **4**(1): p. 27-40.
93. Knoops, P.G.M., et al., *A Mock Circulatory System Incorporating a Compliant 3D-Printed Anatomical Model to Investigate Pulmonary Hemodynamics*. Artif Organs, 2017. **41**(7): p. 637-646.
94. Shi, Y. and H. Yang, *Mock circulatory test rigs for the in vitro testing of artificial cardiovascular organs*. J Med Eng Technol, 2019. **43**(4): p. 223-234.
95. Obasare, E., et al., *CT based 3D printing is superior to transesophageal echocardiography for pre-procedure planning in left atrial appendage device closure*. Int J Cardiovasc Imaging, 2018. **34**(5): p. 821-831.
96. Schmauss, D., et al., *Three-dimensional printing of models for preoperative planning and simulation of transcatheter valve replacement*. Ann Thorac Surg, 2012. **93**(2): p. e31-3.
97. Fujita, B., et al., *Calcium distribution patterns of the aortic valve as a risk factor for the need of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation*. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, 2016. **17**(12): p. 1385-1393.
98. Yoo, S.J. and G.S. van Arsdell, *3D Printing in Surgical Management of Double Outlet Right Ventricle*. Front Pediatr, 2017. **5**: p. 289.
99. Ryan, J.R., et al., *A novel approach to neonatal management of tetralogy of Fallot, with pulmonary atresia, and multiple aortopulmonary collaterals*. JACC Cardiovasc Imaging, 2015. **8**(1): p. 103-104.

100. Hermsen, J.L., A. Roldan-Alzate, and P.V. Anagnostopoulos, *Three-dimensional printing in congenital heart disease*. Journal of Thoracic Disease, 2019. **12**(3): p. 1194-1203.
101. Lindquist, E.M., et al., *3D printing in cardiology: A review of applications and roles for advanced cardiac imaging*. Annals of 3D Printed Medicine, 2021. **4**: p. 100034.
102. Liu, P., et al., *The Value of 3D Printing Models of Left Atrial Appendage Using Real-Time 3D Transesophageal Echocardiographic Data in Left Atrial Appendage Occlusion: Applications toward an Era of Truly Personalized Medicine*. Cardiology, 2016. **135**(4): p. 255-261.
103. Song, H., et al., *Evaluating the morphology of the left atrial appendage by a transesophageal echocardiographic 3-dimensional printed model*. Medicine (Baltimore), 2017. **96**(38): p. e7865.
104. Conti, M., et al., *Left atrial appendage closure guided by 3D computed tomography printing technology: A case control study*. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2019. **13**(6): p. 336-339.
105. Fan, Y., et al., *Device Sizing Guided by Echocardiography-Based Three-Dimensional Printing Is Associated with Superior Outcome after Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion*. Journal of the American Society of Echocardiography, 2019. **32**(6): p. 708-719.e1.
106. James, R.C., et al., *Virtual-Reality Guided Versus Fluoroscopy-Guided Transseptal Puncture in a Cardiac Phantom*. J Invasive Cardiol, 2020. **32**(2): p. 76-81.
107. Tejman-Yarden, S., et al., *Virtual reality utilization for left atrial appendage occluder device size prediction*. Heliyon, 2023. **9**(4): p. e14790.
108. Kleinecke, C., et al., *First-in-human experience of left atrial appendage occlusion with the steerable FuStar sheath*. Journal of Interventional Cardiology, 2018. **31**(4): p. 532-537.
109. Rajwani, A., et al., *CT sizing for left atrial appendage closure is associated with favourable outcomes for procedural safety*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2017. **18**(12): p. 1361-1368.
110. Abougergi, M.S., *Epidemiology of Upper Gastrointestinal Hemorrhage in the USA: Is the Bleeding Slowing Down?* Dig Dis Sci, 2018. **63**(5): p. 1091-1093.
111. Hreinsson, J.P., et al., *Upper gastrointestinal bleeding: incidence, etiology and outcomes in a population-based setting*. Scand J Gastroenterol, 2013. **48**(4): p. 439-47.
112. Hallas, J., et al., *Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study*. Bmj, 2006. **333**(7571): p. 726.
113. Hansen, M.L., et al., *Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation*. Arch Intern Med, 2010. **170**(16): p. 1433-41.
114. Baber, U., et al., *Use of prasugrel vs clopidogrel and outcomes in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention in contemporary clinical practice: Results from the PROMETHEUS study*. American Heart Journal, 2017. **188**: p. 73-81.
115. Proietti, M., et al., *Time in therapeutic range and major adverse outcomes in atrial fibrillation patients undergoing percutaneous coronary intervention: The Atrial Fibrillation Undergoing Coronary Artery Stenting (AFCAS) registry*. Am Heart J, 2017. **190**: p. 86-93.
116. Byrne, R.A., et al., *2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)*. European Heart Journal, 2023. **44**(38): p. 3720-3826.
117. Beyer-Westendorf, J., B. Ehlken, and T. Evers, *Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation*. Europace, 2016. **18**(8): p. 1150-7.

118. Paquette, M., et al., *Persistence With Dabigatran Therapy at 2 Years in Patients With Atrial Fibrillation*. J Am Coll Cardiol, 2017. **70**(13): p. 1573-1583.
119. Raparelli, V., et al., *Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*. Thromb Haemost, 2017. **117**(2): p. 209-218.
120. Jackson, L.R., 2nd, et al., *Discontinuation rates of warfarin versus direct acting oral anticoagulants in US clinical practice: Results from Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II (ORBIT-AF II)*. Am Heart J, 2020. **226**: p. 85-93.
121. Cools, F., et al., *Risks associated with discontinuation of oral anticoagulation in newly diagnosed patients with atrial fibrillation: Results from the GARFIELD-AF Registry*. J Thromb Haemost, 2021. **19**(9): p. 2322-2334.
122. Collet, J.P., et al., *Impact of Prior Use or Recent Withdrawal of Oral Antiplatelet Agents on Acute Coronary Syndromes*. Circulation, 2004. **110**(16): p. 2361-2367.
123. Austin, P.C., *Optimal caliper widths for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies*. Pharm Stat, 2011. **10**(2): p. 150-61.
124. Bouget, J., et al., *Major gastrointestinal bleeding and antithrombotics: Characteristics and management*. World J Gastroenterol, 2020. **26**(36): p. 5463-5473.
125. Marmo, R., et al., *Predicting mortality in patients with in-hospital nonvariceal upper GI bleeding: a prospective, multicenter database study*. Gastrointest Endosc, 2014. **79**(5): p. 741-749.e1.
126. Rockall, T.A., et al., *Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. Steering Committee and members of the National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage*. Bmj, 1995. **311**(6999): p. 222-6.
127. Paspatis, G.A., et al., *An epidemiological study of acute upper gastrointestinal bleeding in Crete, Greece*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2000. **12**(11): p. 1215-20.
128. Åhsberg, K., P. Höglund, and C. Staël von Holstein, *Mortality from peptic ulcer bleeding: the impact of comorbidity and the use of drugs that promote bleeding*. Aliment Pharmacol Ther, 2010. **32**(6): p. 801-10.
129. van Leerdam, M.E., *Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2008. **22**(2): p. 209-24.
130. Barkun, A., et al., *The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): Endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting*. Am J Gastroenterol, 2004. **99**(7): p. 1238-46.
131. Ashburner, J.M., et al., *Comparison of frequency and outcome of major gastrointestinal hemorrhage in patients with atrial fibrillation on versus not receiving warfarin therapy (from the ATRIA and ATRIA-CVRN cohorts)*. Am J Cardiol, 2015. **115**(1): p. 40-6.
132. Blatchford, O., et al., *Acute upper gastrointestinal haemorrhage in west of Scotland: case ascertainment study*. Bmj, 1997. **315**(7107): p. 510-4.
133. Williams, B., et al., *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension*. J Hypertens, 2018. **36**(10): p. 1953-2041.
134. Afessa, B., *Systemic inflammatory response syndrome in patients hospitalized for gastrointestinal bleeding*. Crit Care Med, 1999. **27**(3): p. 554-7.
135. Hagiwara, S., et al., *Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on the inflammatory response in in vivo and in vitro models*. Crit Care Med, 2009. **37**(2): p. 626-33.
136. Corrêa, T.D., et al., *Angiotensin II in septic shock: effects on tissue perfusion, organ function, and mitochondrial respiration in a porcine model of fecal peritonitis*. Crit Care Med, 2014. **42**(8): p. e550-9.

137. Bellomo, R., et al., *Angiotensin I and angiotensin II concentrations and their ratio in catecholamine-resistant vasodilatory shock*. Crit Care, 2020. **24**(1): p. 43.
138. Holster, I.L., et al., *New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis*. Gastroenterology, 2013. **145**(1): p. 105-112.e15.
139. Rodríguez, L.A., et al., *Discontinuation of low dose aspirin and risk of myocardial infarction: case-control study in UK primary care*. Bmj, 2011. **343**: p. d4094.
140. Sengupta, N., et al., *The risks of thromboembolism vs. recurrent gastrointestinal bleeding after interruption of systemic anticoagulation in hospitalized inpatients with gastrointestinal bleeding: a prospective study*. Am J Gastroenterol, 2015. **110**(2): p. 328-35.
141. Chai-Adisaksopha, C., et al., *Thromboembolic events, recurrent bleeding and mortality after resuming anticoagulant following gastrointestinal bleeding. A meta-analysis*. Thromb Haemost, 2015. **114**(4): p. 819-25.

## 6. Literatura autora se vztahem k tématu práce

### 6.1. Články v odborných časopisech

1. Hozman, M., Hassouna, S., Grochol, L., Waldauf, P., Hracek, T., Pazdíorova, B. Z., Adamec, S., & Osmancik, P. (2023). Previous antithrombotic therapy does not have an impact on the in-hospital mortality of patients with upper gastrointestinal bleeding. *European heart journal supplements : journal of the European Society of Cardiology*, 25(Suppl E), E25–E32. <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suad103>
2. Hozman, M., Herman, D., Zemanek, D., Fiser, O., Vrba, D., Poloczek, M., Varvarovsky, I., Obona, P., Pokorny, T., & Osmancik, P. (2023). Transseptal puncture in left atrial appendage closure guided by 3D printing and multiplanar CT reconstruction. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*, 102(7), 1331–1340. <https://doi.org/10.1002/ccd.30867>
3. Hozman, M., & Osmančík, P. (2020). Percutaneous left atrial appendage closure. Perkutánní okluze ouška levé síně. *Vnitřní lékařství*, 66(6), 1–9.
4. Osmancik, P., Herman, D., Linkova, H., Hozman, M., & Labos, M. (2021). A Comparison of Cardiac Computed Tomography, Transesophageal and Intracardiac Echocardiography, and Fluoroscopy for Planning Left Atrial Appendage Closure. *Journal of atrial fibrillation*, 13(6), 20200449. <https://doi.org/10.4022/jafib.20200449>
5. Branny, M., Osmancik, P., Kala, P., Poloczek, M., Herman, D., Neuzil, P., Hala, P., Taborsky, M., Stasek, J., Haman, L., Chovancik, J., Cervinka, P., Holy, J., Kovarnik, T., Zemanek, D., Havranek, S., Vancura, V., Peichl, P., Tousek, P., Hozman, M., ... PRAGUE-17 Trial Investigators (2023). Nonprocedural bleeding after left atrial appendage closure versus direct oral anticoagulants: A subanalysis of the randomized PRAGUE-17 trial. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 34(9), 1885–1895. <https://doi.org/10.1111/jce.16029>
6. Herman, D., Osmancik, P., Neuzil, P., Hala, P., Lekesova, V., Benesova, K., Hozman, M., Jarkovsky, J., Novackova, M., Widimsky, P., Reddy, V. Y., & PRAGUE-17 Trial Investigators (2021). The effect of left atrial appendage closure on heart failure biomarkers: A PRAGUE-17 trial subanalysis. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 32(10), 2645–2654. <https://doi.org/10.1111/jce.15206>

### 6.2. Abstrakta z konferencí

1. M. Hozman, A. Schee, B. Zbořilová Pazdíorová, S. Adamec, P. Osmančík. OVLIVŇUJE ANTITROMBOTICKÁ TERAPIE PROGNÓZU PACIENTŮ S AKUTNÍM KRVÁCENÍM DO HORNÍ ETÁŽE GASTROINTESTINÁLNÍHO TRAKTU?. XXX. výroční sjezd ČKS (<https://www.cksonline.cz/abstrakta>)
2. M. Hozman, O. Fišer, D. Heřman, D. Vrba, D. Zemánek, P. Osmančík. VYUŽITÍ 3D TISKU A MULTIPLANÁRNÍHO CT K OPTIMALIZACI MÍSTA TRANSSEPTÁLNÍ PUNKCE PŘI KATETRIZAČNÍM UZÁVĚRU OUŠKA LEVÉ SÍNĚ. XXX. Výroční sjezd ČKS (<https://www.cksonline.cz/abstrakta>)
3. THE USEFULNESS OF 3D PRINTING AND MULTIPLANAR CT RECONSTRUCTION FOR GUIDING TRANSSEPTAL PUNCTURE IN LEFT ATRIAL APPENDAGE CLOSURE. Hozman, Marek et al. *Heart Rhythm*, Volume 19, Issue 5, S425 - S426
4. Previous antithrombotic therapy does not have an impact on the in-hospital mortality of patients with upper gastrointestinal bleeding, Hozman, Marek et al. *European Heart Journal*, Volume 43, Issue Supplement\_2, October 2022, ehac544.2707, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.2707>