

Klinické hodnotenie zákroku uzáveru uška ľavej predsieni s oklúderom Amplatzer Amulet™ u pacientov s fibriláciou predsiení

PharmDr. Zuzana Koblišková¹, MUDr. Silvia Mišíková PhD.², PharmDr. Zuzana Haramiová, PhD.¹, doc. PharmDr. Tomáš Tesař PhD., MBA, MPH, MSc (HTA)¹, PharmDr. Igor Zajac³

¹ Katedra organizácie a riadenia farmácie, Farmaceutická fakulta UK v Bratislave

² Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, Košice

³ mHELZ, občianske združenie, Bratislava

Fibrilácia predsiení je najčastejšie sa vyskytujúcou poruchou rytmu v klinickej praxi. Jednou z najzávažnejších tromboembolických komplikácií asociovaných s fibriláciou predsiení je cievna mozgová príhoda. Na predikciu rizika cievnej mozgovej príhody sa používa skórovací systém CHA₂DS₂VASc. Perorálna antikoagulačná terapia sa odporúča u pacientov s fibriláciou predsiení so stredným až vysokým rizikom cievnej mozgovej príhody a tromboembolizmu. Hlavnou limitáciou používania antikoagulačnej terapie sú krvácané komplikácie. Na hodnotenie rizika krvácania u pacientov užívajúcich antikoagulačnú terapiu sa používa skórovací systém HASBLED. U pacientov s non- valvulárnym typom fibrilácie predsiení sa až 91 % klinicky významných trombov tvorí v ušku ľavej predsieni. Pre pacientov s kontraindikáciou antikoagulačnej terapie a vysokým rizikom cievnej mozgovej príhody v súčasnosti existuje možnosť uzáveru uška ľavej predsieni. Hlavným cieľom našej observačnej, retrospektívnej, multicentrickej nerandomizovanej štúdie bolo opísať počiatkové skúsenosti uzáveru uška ľavej predsieni s oklúderom Amplatzer Amulet™ a vyhodnotiť účinnosť a bezpečnosť tohto zákroku pri prevencii cievnej mozgovej príhody u pacientov s fibriláciou predsiení.

Kľúčové slová: fibrilácia predsiení, uzáver uška ľavej predsieni, oklúder

Clinical evaluation of left atrial appendage occlusion with Amplatzer Amulet™ in patients with atrial fibrillation

Atrial fibrillation is the most common rhythm disorder in clinical practice. Stroke is one of the most severe thromboembolic disorders associated with atrial fibrillation. CHA₂DS₂VASc scoring system is used to predict the risk of stroke. Oral anticoagulant therapy is recommended in patients with atrial fibrillation with a moderate to high risk of stroke and thromboembolism. The main limitation of the use of anticoagulant therapy is bleeding complications. The HAS-BLED scoring system evaluates the risk of bleeding in patients receiving anticoagulation therapy. Clinically significant emboli originate in the left atrial appendage in 91% of cases of patients with non-valvular atrial fibrillation. Percutaneous left atrial appendage occlusion provides a treatment alternative for patients with atrial fibrillation at high risk of stroke in whom anticoagulation therapy is associated with high bleeding risk. Main goals of our observational, retrospective, multi-centre, case-series study were to describe the initial experience with Amplatzer Amulet™ the left atrium appendage occlusion in Slovakia and to evaluate the effectiveness and safety of the procedure in stroke prevention in patients with atrial fibrillation.

Key words: atrial fibrillation, left atrial appendage occlusion, occluder

Prakt. lekár., 2020;10(1-2):26-31

Úvod

Fibrilácia predsiení (FP) je supra-ventrikulárna nekoordinovaná predsieňová aktivácia, ktorá je spojená so zhoršením mechanickej funkcie predsiení a vyšším rizikom tromboembolických príhod. Pri FP úplne chýba koordinovaná systola predsiení. Táto arytmia je na EKG charakterizovaná chýbaním konzistentných vln P pred každým QRS komplexom, namiesto toho nachádzame rýchle oscilácie „f“ vln, ktoré menia veľkosť, tvar a časovanie a komorová odpoveď je zvyčajne nepravidelná (1).

Klasifikácia fibrilácie predsiení

• Novodiagnostikovaná FP- každý pacient prichádzajúci prvýkrát s FP je

považovaný za pacienta s novodiagnostikovanou FP, nezávisle od trvania arytmie alebo prítomnosti a závažnosti symptómov súvisiacich s FP.

• Paroxyzmálna FP -je spontánne terminujúca, zvyčajne do 48 hodín. Hoci paroxyzmy FP môžu spontánne pokračovať až do 7 dní, časový úsek 48 hodín je klinicky dôležitý – po tomto čase je pravdepodobnosť spontánnej konverzie malá a musí sa zvažovať antikoagulačná liečba.

• Perzistujúca FP- je prítomná, keď epizóda FP buď trvá dlhšie ako 7 dní alebo sa vyžaduje na jej ukončenie medikamentózna alebo elektrická kardioverzia pomocou synchronizovaného výboja.

• Dlhodobá perzistujúca FP- trvá ≥ 1 rok, ak je rozhodnuté o uplatnení stratégie kontroly rytmu.

• Permanentná FP – existuje, ak je prítomnosť arytmie akceptovaná pacientom a (lekárom). Teda podľa definície, nie sú u pacientov s permanentnou FP realizované intervencie za účelom kontroly rytmu. Ak by sa v priebehu času prijala stratégia kontroly rytmu, arytmia sa preklasifikuje na „dlhodobá perzistujúca FP“ (2).

Cievna mozgová príhoda (CMP) je jednou z najzávažnejších komplikácií asociovaných s FP, bez ohľadu na jej formu (3). Na predikciu rizika u pacientov s FP sa vyvinul skórovací systém CHA₂DS₂

VASc. Implementácia stratifikácie rizika CMP na základe skóre CHA_2DS_2 -VASc do klinickej praxe umožnila objektívnejšie hodnotenie rizika CMP a zároveň viedla k zvýšenému využitiu antikoagulačnej terapie. Hlavným nežiaducim účinkom používania antiakogulačnej terapie je krvácanie (4). Na vyhodnotenie rizika krvácania u pacientov užívajúcich antikoagulačnú terapiu sa používa skórovací systém HASBLED (5). Značné prekryvanie rizikových faktorov v oboch skórovacích systémoch poukazuje na úzky prah rizika a prínosu antikoagulačnej terapie, čo sa odráža aj v klinickej praxi. Práve v dôsledku obáv z krvácania dostáva primeranú antikoagulačnú terapiu iba 32 % vysokorizikových pacientov nad 80 rokov (6).

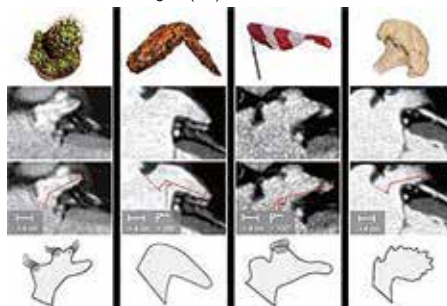
Zavedenie nových orálnych antikoagulantov (NOAC) do klinickej praxe uľahčilo dostupnosť antikoagulačnej terapie pre širšie skupiny pacientov. Napriek tomu však riziko krvácajúcich komplikácií naďalej pretrváva (7).

U pacientov s non-valvulárnym typom FP sa až 91 % klinicky významných trombov tvorí v ušku ľavej predsieni. Uzáver uška ľavej predsieni predstavuje vhodnú alternatívu pre pacientov s kontraindikáciou antikoagulačnej terapie a vysokým rizikom CMP (8). V súčasnosti existuje niekoľko typov oklúderov, z ktorých sa v klinickej praxi najčastejšie používa oklúder Watchman (Boston Scientific) a druhá generácia oklúderov Amplatzer Cardiac Plug - oklúder Amplatzer Amulet™ (St. Jude Medical).

Uško ľavej predsieni

Uško ľavej predsieni je najmenšia a najvariabilnejšia časť ľavej predsieni. Anatomicky predstavuje trabekulárny slepý vak s vysoko variabilnou anatómiou. Zvyčajne je dlhý a tubicový, často s telom s mnohými lalokmi, ktorý sa rozprestiera cez atrioventrikulárnu drážku povrch ľavej komory. Z pohľadu morfológie je epikard na povrchu predsieňových prívieskov výrazne hrubší ako v komorách. Uško ľavej predsieni leží v tesnom epikardiálnom kontakte s ľavou komorou. Fyziologické vlastnosti a anatomické predpoklady ho robia ideálne na to, aby fungovalo ako dekompresná komora počas ľavoventrikulárnej systoly a počas iných prípadov zvýšeného tlaku v ľavej predsieni (9).

Obrázok 1. Klasifikácia uška ľavej predsieni na základe morfológie (10)



Na základe dĺžky uška ľavej predsieni a uhla ohybu boli klasifikované štyri nasledujúce základne typy (obrázok 1):

- Kaktus „Cactus“
- Kuracie krídlo „ChickenWing“
- Veterný rukáv „WindSock“
- Karfiol „CauliFlower“ (10).

Oklúder Amplatzer Cardiac Plug a Amplatzer Amulet™

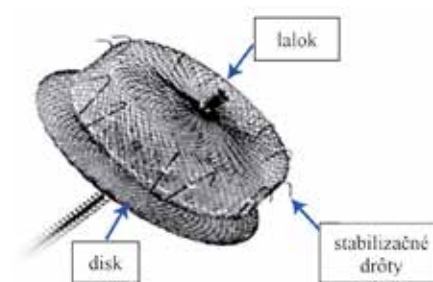
Amplatzer oklúderov sú využívané ako zariadenia pre endokardiálny prístup k ušku ľavej predsieni. Na Slovensku sa prevažne používa oklúder Amplatzer Amulet™, ktorý je druhou generáciou oklúderov typu Amplatzer (nasledujúcou po Amplatzer Cardiac Plug).

Vylepšenia v oklúderi Amplatzer Amulet™ v porovnaní s oklúderom Amplatzer Cardiac Plug zahŕňajú nasledovné skutočnosti:

- použitý materiál oklúdera -nitinolové sieťovanie je pre druhú generáciu Amplatzer Amulet jemnejší, flexibilnejší a menej traumatický pre stenu uška
- pozostáva z laloku a disku spojeného centrálnym pásom. Distálny lalok sa kotví stabilizačnými drôťmi v „landing zone“ uška ľavej predsieni. Proximálny disk zakrýva otvor uška ľavej predsieni
- oklúder Amplatzer Amulet má zapustenú skrútku pripájania k vodiacej drôti pre zvýšenú ochranu pred vznikom trombov po jeho uvoľnení v ušku ľavej predsieni
- väčší počet kotviacich háčikov zapustených do tela oklúdera v porovnaní s Amplatzer Cardiac Plug
- rozdielna veľkostná škála zavádzacích systémov

Uvedené vylepšenia poskytujú vyššiu stabilitu zariadenia Amplatzer

Obrázok 2. Oklúder Amplatzer Amulet™ (11)



Amulet a znižujú riziko vzniku tvorby trombov (obrázok 2).

Metodická časť

Hlavným cieľom našej štúdie bolo opísať počiatkové skúsenosti uzáveru uška ľavej predsieni s oklúderom Amplatzer Amulet™ a vyhodnotiť účinnosť a bezpečnosť tohto zákroku pri prevencii cievnej mozgovej príhody u pacientov s fibriláciou predsieni. Analyzovali sme údaje od 93 pacientov, ktorí podstúpili uzáver uška ľavej predsieni vo vymedzenom časovom období od 29.6.2015 do 31.10.2018 v troch národných kardiologických centrách na Slovensku. V uvedenom časovom období podstúpilo uzáver uška ľavej predsieni 42 pacientov v Národnom ústave srdcových a cievnych chorôb v Bratislave (NÚSCH), 21 pacientov v Stredoslovenskom ústave srdcových a cievnych chorôb v Banskej Bystrici (SÚSCCH) a 30 pacientov vo Východoslovenskom ústave srdcových a cievnych chorôb v Košiciach (VÚSCH). Vykonali sme deskriptívnu analýzu zvolených parametrov (socio-demografické charakteristiky, klinické charakteristiky, periprocedurálne a postprocedurálne charakteristiky) pre hodnotenie bezpečnosti a účinnosti zákroku uzáveru uška ľavej predsieni zo všetkých troch centier a analýzu zmien farmakoterapie pred a po uzávere uška ľavej predsieni u samostatnej kohorty 30 pacientov, ktorí podstúpili uzáver uška ľavej predsieni vo VÚSCH.

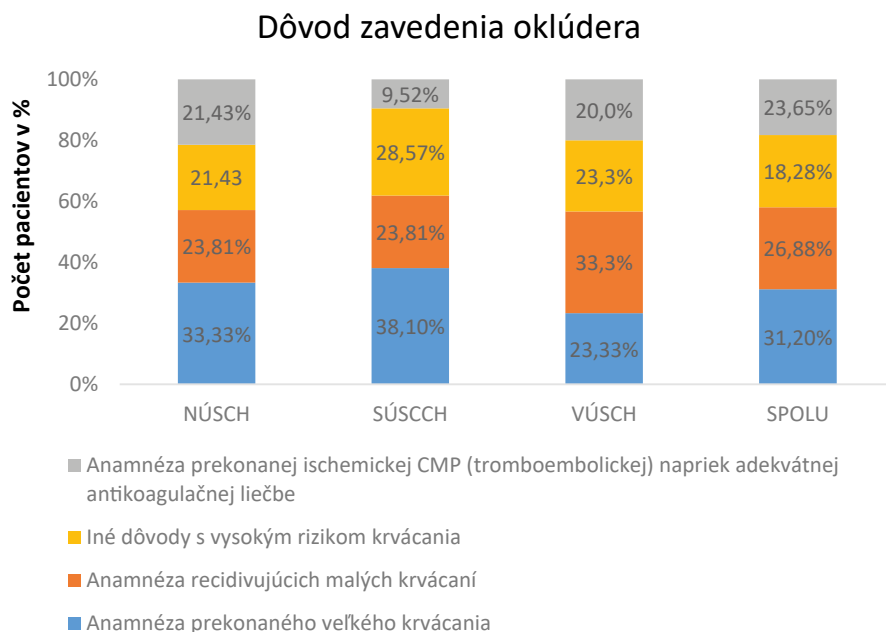
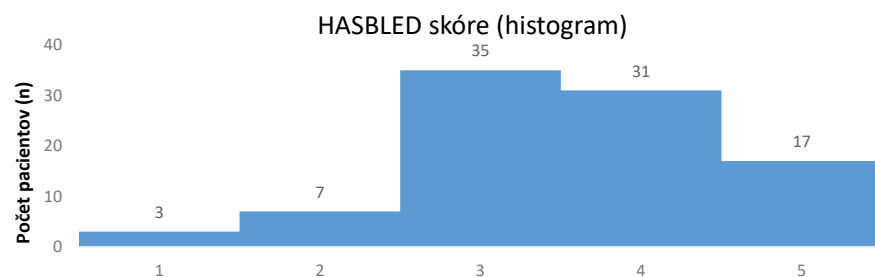
Výsledky a diskusia

Socio-demografické charakteristiky

Z tabuľky 1. vyplýva, že uzáver uška ľavej predsieni podstúpilo spolu 93 pacientov, 60 (64,52 %) mužov a 33 (35,48 %) žien. Priemerný vek pacientov

Tabuľka 1. Zákrok uzáveru uška ľavej predsiene z časového hľadiska a z hľadiska pohlavia

	NÚSCH	SÚSCCH	VÚSCH	Spolu
Dátum prvého analyzovaného zákroku	2.10.2015	26.4.2016	29.6.2015	29.6.2015
Dátum posledného analyzovaného zákroku	20.8.2018	28.5.2018	31.10.2018	31.10.2018
Počet pacientov v jednotlivých centrách (spolu)	42	21	30	93
Počet žien (n)	15	7	11	33
Podiel žien (%)	35,71%	33,33%	36,67%	35,48%
Počet mužov (n)	27	14	19	60
Podiel mužov (%)	64,29%	66,67%	63,33%	64,52%

Obrázok 3. Dôvod zavedenia oklúdera**Obrázok 4.** HASBLED skóre

bol 70,91 rokov. Najmladší pacient, ktorému bol implantovaný oklúder mal 48 rokov, najstarší pacient bol vo veku 86 rokov. Obaja pacienti podstúpili uzáver uška ľavej predsiene v NÚSCH.

Klinické charakteristiky

Dôvod zavedenia oklúdera

Pri analýze dôvodov zavedenia oklúdera Amplatzer Amulet™, sme zistili, že v našej skupine pacientov postúpilo

najviac – 29/93 (31,20 %) pacientov uzáver uška ľavej predsiene z dôvodu anamnézy prekonaného veľkého krvácania. Naopak, najmenej – 17 (18,28 %) pacientov podstúpilo uzáver uška LP z dôvodu anamnézy prekonanej ischemickej CMP (tromboembolickej) napriek adekvátnej antikoagulačnej liečbe.

Z hľadiska centier bola anamnéza prekonaného veľkého krvácania dôvodom pre zavedenie oklúdera v NÚSCH pre 14/42 (33,33 %) pacientov, v SÚSCCH

pre 8 /21 (38,10 %) a vo VÚSCH pre 7/30 (23,33 %) pacientov (obrázok 3).

HASBLED skóre

Analyzovali sme skóre rizika krvácania HASBLED. Minimálne HASBLED skóre u analyzovaných pacientov malo hodnotu 1, maximálne 5 a priemerná hodnota bola 3,52. Riziko krvácania stúpa s rastúcou hodnotou HASBLED skóre. V našej populácii pacientov malo najviac pacientov (n=35) hodnotu HASBLED skóre 3 (obrázok 4).

CHA₂DS₂VASc skóre

Analyzovali sme CHA₂DS₂VASc skóre na predikciu rizika CMP u pacientov s FP. Minimálna hodnota CHA₂DS₂VASc skóre u analyzovaných pacientov bola 2 a maximálna 8, priemerné CHA₂DS₂VASc skóre malo hodnotu 4,41. Riziko CMP stúpa s rastúcou hodnotou CHA₂DS₂VASc skóre. V našej populácii pacientov malo najviac pacientov (n=25) hodnotu CHA₂DS₂VASc skóre 4 (obrázok 5).

Periprocedurálne charakteristiky

Tvar uška

Pre úspešné uzavretie uška ľavej predsiene je nevyhnutné u každého pacienta definovať jeho anatomický tvar. V našej študijnej populácii sa najviac vyskytovala anatómia karfiolu, ktorá bola pozorovaná u 38 (40,86 %) pacientov. U 21 (22,58 %) pacientov bol zistený anatomický typ veterný rukáv, nasleduje anatomický typ kuracieho krídla, ktorý malo spolu 18 (19,35 %) pacientov a anatómia typu kaktus bola prítomná u 9 zo všetkých pacientov, čo predstavuje 9,67 %.

U 7 pacientov (7,52 %) podstupujúcich zákrok v NÚSCH sa tvar uška nepodarilo určiť.

Z hľadiska centier bola u pacientov v NÚSCH i VÚSCH najviac prítomná anatómia karfiolu, konkrétne v NÚSCH u 17/42 (40,48 %) a vo VÚSCH u 20/30 (66,66 %) pacientov (obrázok 6).

Výskyt periprocedurálnych komplikácií

Výskyt periprocedurálnych komplikácií sme zaznamenali u 5/93 (53,76 %)

pacientov, pričom malé krvácanie sa počas zákroku vyskytlo u 2 pacientov v NÚSCH a u 1 pacienta v SÚSCCH. Veľké krvácanie bolo pozorované iba u 1 pacienta v SÚSCCH. Trombus na uzávere sa vyskytol u jedného pacienta (VÚSCH), ktorý prekonal ischemickú CMP. Zákrok bol u tohto pacienta prerušený z dôvodu tvorby trombov na oklúderey. Následne bol zákrok zopakovaný s vysokými dávkami heparínu a prebehol bez komplikácií. Uzáver uška ľavej predsene bol neúspešný u 1 pacienta s anatomickým tvarom uška „kuracie krídlo“. U tohto pacienta boli použité oklúderey vo veľkosti 25 a 28 mm, ale v oboch prípadoch bola poloha oklúdera nestabilná s vysokým rizikom uvoľnenia. U žiadneho pacienta sa počas zákroku nevyskytol tranzitórny ischemický atak (TIA) alebo CMP, vzduchová embólia a taktiež nebol zaznamenaný perikardiálny výpotok súvisiaci so zákrokom. Celkovo bol uzáver uška ľavej predsene úspešný u 92 pacientov, čo predstavuje procedurálnu úspešnosť 98,92 % (obrázok 7).

Veľkosť finálne implantovaného oklúdera

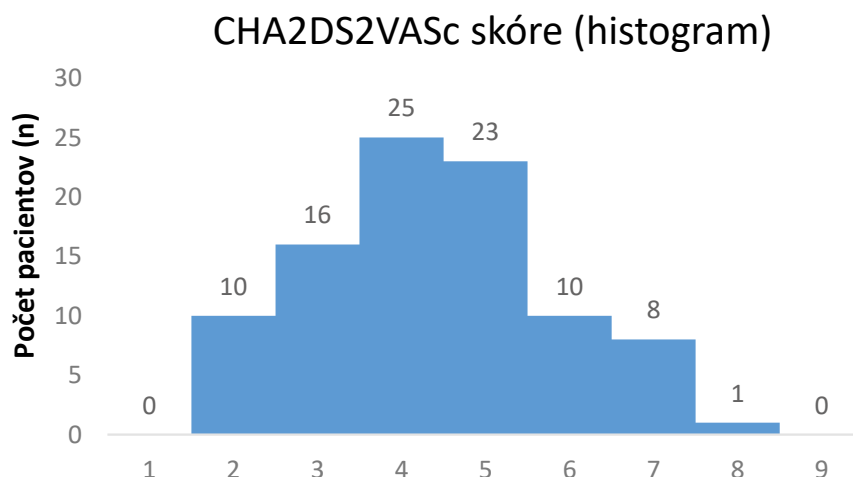
Pri výbere veľkosti oklúdera sú smerodajné najširšie rozmery „landing zone“ uška ľavej predsene, čiže miesta, kde sa oklúder umiestni. Najčastejšie využívané oklúderey boli vo veľkosti 25 mm (30 pacientov) a 28 mm (30 pacientov). Minimálne využívané veľkosti oklúderov boli 20 mm a 24 mm, ktoré sa implantovali iba jednému pacientovi. U jedného pacienta (VÚSCH) bol uzáver uška ľavej predsene neúspešný aj napriek tomu, že boli použité dve veľkosti oklúderov (25 a 28 mm) (obrázok 8).

Postprocedurálne charakteristiky

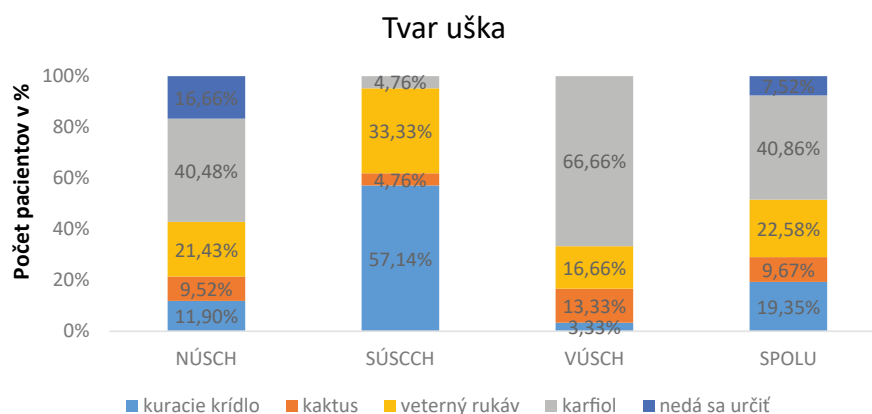
Prítomnosť „leakov“

Tri mesiace po uzávere uška ľavej predsene bola hodnotená prítomnosť postprocedurálnych „leakov“ - zvyškových únikov, pomocou transezofageálnej echokardiografie (TEE). Do analýzy sme zahrnuli 90 pacientov, pretože 2 pacienti (2,15 %) TEE sondu netolerovali a u 1 pacienta (1,08 %) bol uzáver uška ľavej predsene neúspešný.

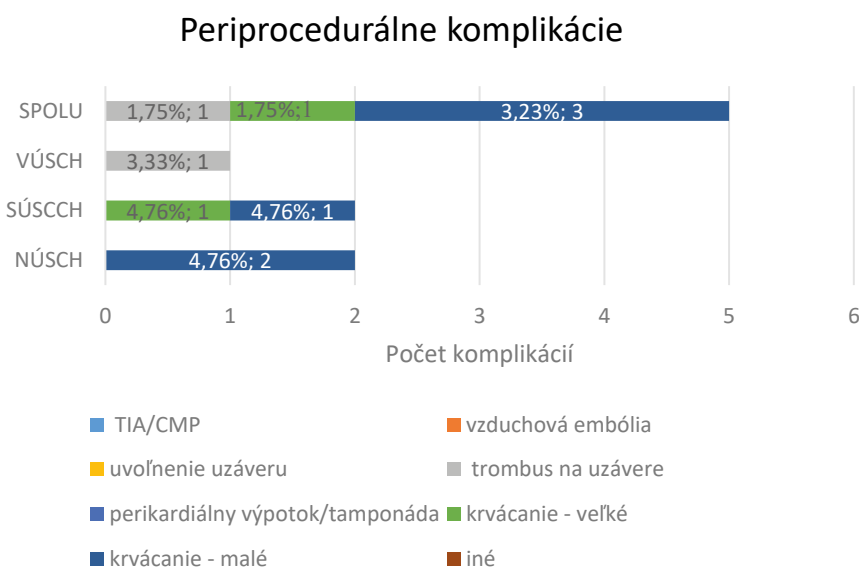
Obrázok 5. CHA2DS2VASc skóre



Obrázok 6. Tvar uška



Obrázok 7. Výskyt periprocedurálnych komplikácií



Prítomnosť „leakov“ bola pozorovaná u 90/93 (96,77 %) pacientov, pričom najviac bol prítomný „leak“ s rozmerom < 3 mm a to u 80/90

(88,88 %) pacientov. „Leaky“ s rozmerom 3-5 mm a > 5 mm boli pozorované zhodne u 5 (5,55 %) pacientov (obrázok 9).

Analýza farmakoterapie pacientov podstupujúcich uzáver uška ľavej predsieni vo Východoslovenskom ústave srdcových a cievnych chorôb

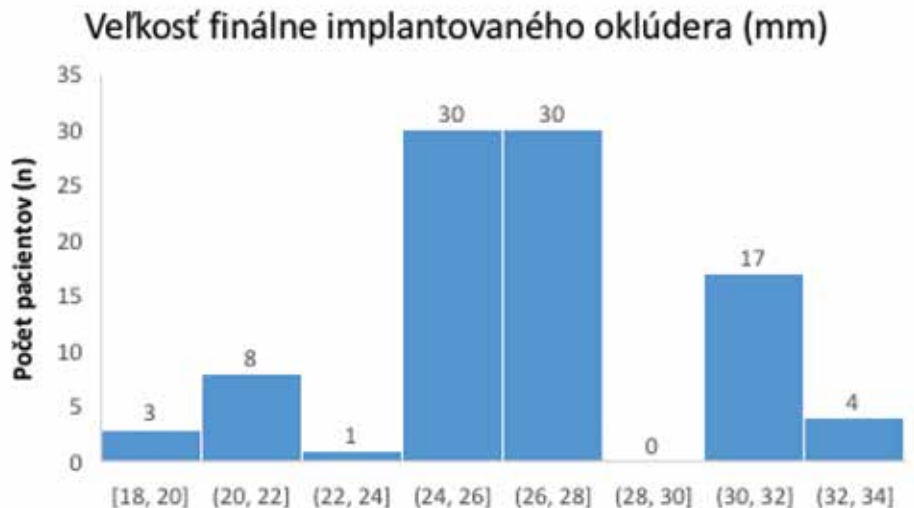
Ako nám ukazuje tabuľka 2, pred zákrokom boli pacienti väčšinou liečení nízkomolekulárnym heparínom (53,33 %). Deviatim pacientom boli podávané NOAC, z ktorých 3 prekonali CMP napriek perorálnej antikoagulačnej terapii. Štyrom pacientom (13,33 %) bola indikovaná mono – alebo duálna antiagregačná terapia. Jeden pacient (3,33 %) s anamnézou závažnej posthemoragickej anémie pri gastroduodenálnom krvácaní nedostal žiadnu antiagregačnú liečbu. Žiadny z pacientov nebol liečený warfarínom.

Tri mesiace po zákroku bola pozícia oklúdera uspokojivá a nepozorovali sa žiadne hemodynamické netesnosti, takže väčšina pacientov mohla pokračovať monoterapiou kyselinou acetylsalicylovou alebo klopidogrelom. Pri terapii nízkomolekulárnym heparínom zostal 1 pacient, u ktorého bol uzáver uška ľavej predsieni neúspešný. Dvaja pacienti s recidivujúcou CMP napriek antikoagulačnej liečbe pokračovali v liečbe NOAC. Jeden pacient s relapsujúcou CMP a hemoragickým infarktom zostal liečený kyselinou acetylsalicylovou (tabuľka 2).

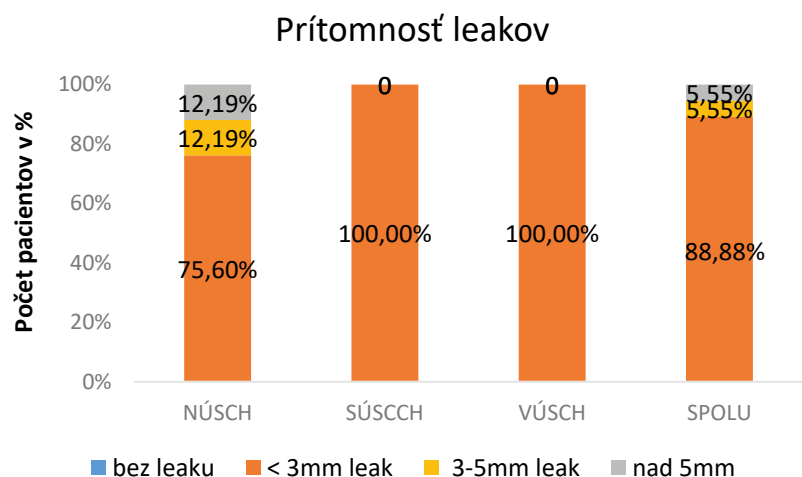
Diskusia

V našej štúdií uvádzame počiatočné skúsenosti s uzáverom uška ľavej predsieni pomocou oklúdera Amplatzer Amulet™. U jedného pacienta bol zákrok prerušený z dôvodu tvorby trombov počas zákroku. Predpokladáme, že tvorba trombov bola spôsobená nedostatočnou dávkou heparínu (aktivovaný čas zrážania 200-240 s). Oklúder aj trombus boli odstránené bez komplikácií. Následne bol zákrok zopakovaný s vysokými dávkami heparínu (aktivovaný čas zrážania 300-350 s) a prebehol úspešne. Pre úspešný uzáver uška ľavej predsieni je nevyhnutné u každého pacienta definovať jeho anatomický tvar. Z našej študijnej populácie 93 pacientov malo najviac 38 (40,86 %) pacientov anatómiu uška typu „karfiol“, u 21 (22,58 %). U 7 pacientov (7,52 %) podstupujúcich zákrok v NÚSCH sa tvar uška nepodarilo určiť, čo si vysvetľujeme skúsenosťami

Obrázok 8. Veľkosť finálne implantovaného oklúdera



Obrázok 9. Prítomnosť postprocedurálnych „leakov“



Tabuľka 2. Antiagregačná terapia pacientov vo VÚSCH

Antiagregačná terapia n (%)	Pred zákrokom (n=30)	3 mesiace po zákroku (n=28)	Δ%
Kyselina acetylsalicylová	3 (10,00%)	20 (71,43%)	+61,4
Klopidogrel	2 (6,66%)	9 (32,14%)	+28,8
Nízkomolekulárny heparín	16 (53,33%)	0 (0,00%)	-53,3
NOAC	9 (30,00%)	2 (7,14%)	-22,9
Bez liečby	1 (3,33%)	0 (0,00%)	-3,3
Detaily liečby			
Kyselina acetylsalicylová	2 (6,66%)	17 (60,71%)	+54,0
Kyselina acetylsalicylová+klopidogrel	1 (3,33%)	3 (10,71%)	+7,4
Klopidogrel	1 (3,33%)	6 (21,42%)	+18,1
Nízkomolekulárny heparín	16 (53,33%)	0 (0,00%)	-53,3
NOAC	9 (30,00%)	2 (7,14%)	-22,9
Bez liečby	1 (3,33%)	0 (0,00%)	-3,3

operatérov. Najčastejšie sa pacientom implantovali oklúдеры s veľkosťou 25 a 28 mm, nasledované veľkosťami oklúderov 31 a 22 mm.

Presný odhad veľkosti oklúdera si vyžaduje skúsenosti aj dobrú spoluprácu s vyškoleným echokardiológom. Profily rizika pacientov sa hodnotia pomocou

CHA2DS2VASc a HASBLED skórovacích systémov. Celková miera úspešnosti zákroku uzáveru uška ľavej predsieni predstavovala v našej populácii pacientov (98,92 %).

Vzhľadom k tomu, že sa v klinickej praxi často stretávame s polymorbídnymi pacientmi, ktorých choroby sa v týchto bodovacích systémoch nezohľadňujú, vynára sa otázka, či títo pacienti spĺňajú indikačné kritériá pre uzáver uška ľavej predsieni. Podľa odborného konsenzu z roku 2019 Európskej asociácie srdcového rytmu a Európskej asociácie perkutánných kardiovaskulárnych intervencií sa uzáver uška ľavej predsieni môže zväžť u pacientov s FP, s rizikom CMP s neprijateľne vysokým rizikom krvácania, ktorí odmietajú antikoagulačnú liečbu alebo majú kontraindikáciu k systémovej antikoagulačnej liečbe.

Záver

Na základe výsledkov tejto počiatkovej štúdie uzáveru uška ľavej predsieni

s oklúderom Amplatzer Amulet™ môžeme konštatovať, že zákrok je bezpečnou a účinnou alternatívou antikoagulačnej terapie u pacientov s fibriláciou predsieni a vysokým rizikom cievnej mozgovej príhody, pre ktorých je antikoagulačná terapia spojená s vysokým rizikom krvácania. Dospeli sme k záveru, že zákrok je bezpečný aj pri operatéroch s počiatkovými skúsenosťami, ak sa vykonáva opatrne a v súlade s odporúčanými postupmi.

Literatúra

1. Havránková E, et al. Manažment pacientov s fibriláciou predsieni. *Ambulantná terapia* 2008;6(2):77-80.
2. Fuster V, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104(17): 2118-2150.
3. Kirchhof P, et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European heart journal* 2016; 37(38):2893-2962.
4. Savaliev I, et al. Update on Atrial Fibrillation: Part I. *Clinical Cardiology*. 2004; 31(2): 55-52.
5. Apostolakis S, et al. Bleeding Risk-Prediction Scores in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Anticoagulation: The AMADEUS (Evaluating the Use of SR34006 Compared to Warfarin or Acenocoumarol in Patients With Atrial Fibrillation) Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(9):161-167.

6. Scowcroft ACE, et al. Thromboprophylaxis of elderly patients with AF in the UK: an analysis using the General Practice Research Database (GPRD) 2000-2009. *Heart* 2013;99(2):127.
7. Connolly SJ, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12): 1139-1151.
8. Blackshair JL, et al. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *The Annals of Thoracic Surgery* 1996;61(2): 755-759.
9. Veinot I, et al. Anatomy of the normal left atrial appendage: a quantitative study of age-related changes in 500 autopsy hearts: implications for echocardiographic examination. *Circulation* 1997;96(9): 3112-3115.
10. Kimura T, et al. Anatomical characteristics of the left atrial appendage in cardiogenic stroke with low CHADS2 scores. *Heart Rhythm* 2013; 10(6): 921-925.
11. 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):1170-1.

PharmDr. Zuzana Koblišková

Katedra organizácie a riadenia farmácie, FAFUK
Odbojárov 10, 83232, Bratislava
kobliskova@fpharm.uniba.sk

