

Czy okołozabiegowe leczenie przeciwkrzepliwe u pacjentów poddawanych ablacji z użyciem prądu RF wpływa na częstość występowania niemych epizodów niedokrwienia mózgu wykrytych za pomocą rezonansu magnetycznego?

Na podstawie: Di Biase L, Gaita F, Toso E, Santangeli P, Mohanty P, Rutledge N, Yan X, Mohanty S, Trivedi C, Bai R, Price J, Horton R, Gallinghouse GJ, Beheiry S, Zagrodzky J, Canby R, Leclercq JF, Halimi F, Scaglione M, Cesarani F, Faletti R, Sanchez J, Burkhardt JD, Natale A. *Does periprocedural anticoagulation management of atrial fibrillation affect the prevalence of silent thromboembolic lesion detected by diffusion cerebral magnetic resonance imaging in patients undergoing radiofrequency atrial fibrillation ablation with open irrigated catheters? Results from a prospective multicenter study.* Heart Rhythm 2014;11(5):791-798.

Lek. Ewa Jędrzejczyk-Patej

Katedra Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii, Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

Najczęstsza arytmia nadkomorowa jaką jest migotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation* – AF) nie tylko upośledza jakość życia chorych, ale jest również niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu, hospitalizacji oraz udarów mózgu. Jedną z form leczenia tego zaburzenia rytmu serca jest ablacja z użyciem prądu o częstotliwości radiowej (ang. *radiofrequency* – RF). Niestety zabieg ten jest związany z ryzykiem okołozabiegowego udaru mózgu. Rozwój technik ablacyjnych oraz okołozabiegowego leczenia przeciwkrzepliwego zmniejszył ryzyko tego powikłania, jednakże częstość występowania powikłań zatorowych związanych z ablacją AF w zależności od stosowanych cewników ablacyjnych oraz strategii leczenia przeciwkrzepliwego nadal waha się w granicach 1-5%. Wg niektórych publikowanych danych znacznie częściej występują nieme klinicznie epizody niedokrwienia mózgu, które można zobrazować za pomocą rezonansu magnetycznego. Co więcej, wykazano również, że takie epizody wpływają na upośledzenie funkcji poznawczych. Powikłaniom zakrzepowo-zatorowym związanym z ablacją można zapobiegać stosując odpowiednie leczenie przeciwkrzepliwe. Wykazano, że udary mózgu występują istotnie rzadziej w przypadku ablacji wykonywanej podczas ciągłego stosowania warfaryny w porównaniu z odstawianiem tego leku w okresie okołozabiegowym i stosowaniem terapii pomostowej

heparyną. Nie oceniano natomiast wpływu różnych strategii leczenia przeciwkrzepliwego na częstość występowania niemych klinicznie epizodów niedokrwienia mózgu.

Celem opublikowanej na łamach *Heart Rhythm* pracy była ocena czy określone leczenie przeciwkrzepliwe, okołozabiegowe pozwoli na redukcję niemych klinicznie epizodów niedokrwienia mózgu u pacjentów z AF poddawanych przezskórnej ablacji z użyciem prądu RF.

Do prospektywnego, wieloośrodkowego badania włączono kolejnych pacjentów z objawowym, opornym na leczenie farmakologiczne AF poddawanych ablacji RF. Grupę badaną stanowili chorzy, u których przed zabiegiem nie odstawiano warfaryny, a zabieg wykonywano na nieco obniżonym niż terapeutyczny poziomie INR. Badanych tych porównano z dopasowanymi odpowiednio pacjentami, u których na czas zabiegu przerywano leczenie warfaryną i stosowano terapię pomostową heparyną drobnocząsteczkową. U każdego chorego przed i w ciągu 48 h po ablacji wykonywano rezonans magnetyczny ośrodkowego układu nerwowego. Kryteriami wyłączenia z badania był: wiek < 18 lat i > 80 lat, zastawkowa wada serca wymagająca zabiegu operacyjnego, ostry zespół wieńcowy w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania, a także przeciwwskazania do wykonania MRI.

Leczenie warfaryną w grupie chorych, u których na czas zabiegu nie odstawiano tego leku włączano na 4-6 tygodni przed planowaną ablacją i wymagano by terapeutyczny poziom INR utrzymywał się przez co najmniej 4 tygodnie przed zabiegiem. Pacjenci otrzymywali warfarynę dzień przed, jak i wieczorem w dniu zabiegu. Przed nakłuciem transseptalnym kobietom podawano 8000 IU heparyny niefrakcjonowanej, a mężczyznom 10000 IU tego leku. ACT (ang. *activated clotting time*) podczas zabiegu kontrolowano co 20 minut i w zależności od wyniku podawano dodatkowe dawki leku by utrzymać poziom ACT > 300 s. Po zakończeniu aplikacji w obrębie lewego przedsionka częściowo odwracano działanie heparyny podając siarczan protaminy pod kontrolą ACT, a koszulkę transseptalną usuwano przy ACT < 200 s.

W drugiej grupie chorych 3 dni przed ablacją odstawiano warfarynę i do leczenia włączano enoksaparynę w dawce 0.5 mg/kg 2x/dobę sc, a ostatni zastrzyk podawano 12 godzin przed ablacją. Przed nakłuciem transseptalnym każdemu pacjentowi podawano 15000 IU heparyny niefrakcjonowanej, a następnie włączano ciągły wlew tego leku w dawce 1000 IU/h pod kontrolą ACT, tak by wynosił on > 300 s. Po ablacji również podawano siarczan protaminy, a warfarynę włączano wieczorem w dniu ablacji. Dodatkowo, do czasu uzyskania terapeutycznego poziomu INR, podawano enoksaparynę 0.5 mg/kg 2x/dobę (pierwszą dawkę leku podawano 3 godziny po ablacji).

Do badania włączono 280 chorych poddanych ablacji w trakcie leczenia warfaryną i do tych pacjentów dopasowano grupę 148 chorych, u których w okresie okołozabiegowym odstawiono warfarynę i włączano enoksaparynę. Spośród tych 280 badanych 146 pacjentów, u których utrzymywał się terapeutyczny poziom INR w okresie przedzabiegowym otrzymało bolus heparyny niefrakcjonowanej przed nakłuciem transseptalnym, a w trakcie zabiegu miało poziom ACT > 300 s. Pacjenci ci stanowili grupę I. U pozostałych chorych, a więc u 134 badanych w okresie przedzabiegowym doszło do różnych odstępstw od protokołu, a więc nie utrzymywał się u nich terapeutyczny poziom INR, mieli subterapeutyczny poziom INR przed ablacją, nie otrzymali heparyny przed nakłuciem transseptalnym lub co najmniej 2 kolejne pomiary ACT w trakcie zabiegu wynosiły < 300 s. Chorzy ci stanowili grupę II. Grupę III stanowili natomiast pacjenci, u których na czas ablacji stosowano terapię pomostową heparyną drobnocząsteczkową.

Charakterystyka podstawowa wszystkich 3 grup badanych nie różniła się znamienne. Migotanie przedsionków bezpośrednio przed zabiegiem ablacji występowało u 62% (n=91) chorych z grupy I, 64% (n=86) pacjentów z grupy II i u 54% (n=80) badanych z grupy III (P=0.18). Na koniec zabiegu AF występowało u 38 (26%) chorych z grupy I, 24 (18%) badanych z grupy II i 40 (27%) pacjentów z grupy III (P=0.15). Rytm zatokowy u tych chorych przywrócono wykonując elektryczną kardiowersję. W poszczególnych grupach badanych średni czas zabiegu wynosił odpowiednio 165 ± 62 min, 157 ± 56 min i 152 ± 48 min (P=0.16), a czas aplikacji RF 78 ± 32 min, 75 ± 30 min i 69 ± 35 min (P=0.12).

Wśród pacjentów z grupy I nie wystąpił żaden epizod TIA ani udar mózgu, natomiast u chorych z grupy II doszło do 1 okołozabiegowego TIA u pacjenta z przetrwałym AF i subterapeutycznym poziomem INR w dniu zabiegu wynoszącym 1.6. W grupie III wystąpiły 2 okołozabiegowe udary mózgu. Obaj pacjenci mieli przetrwałe AF oraz 3-4 punkty w skali CHADS₂. Częstość występowania niemego klinicznie niedokrwienia mózgu stwierdzana w MRI wykonanym przed zabiegiem ablacji nie różniła się znamienne pomiędzy badanymi grupami (odpowiednio 44%, 42%, 43% w grupie I, II i III; P=0.94).

Po zabiegu ablacji epizody niemego niedokrwienia mózgu w wykonanym MRI stwierdzono u 2% (3/146) chorych z grupy I, 7% (10/134) pacjentów z grupy II i 14% (21/148) badanych z grupy III (P<0.001). Częstość występowania niemych epizodów niedokrwienia była znamienne wyższa w grupie III w porównaniu z grupą I (P<0.001) jak i z grupą II (P=0.04), a ogniska niedokrwienia były w tej grupie większe (dwa ogniska osiągnęły średnicę około 30 mm, u 5 chorych występowało więcej niż jedno ognisko

niedokrwienia). Wśród chorych z grupy I natomiast ogniska były pojedyncze i miały < 5 mm średnicy.

Analiza jednoczynnikowa wykazała, że niezależnymi czynnikami ryzyka związanymi z epizodami niemego niedokrwienia była postać AF (OR 3.9, 95%CI 1.64–9.36, P=0.002), subterapeutyczny poziom INR przed ablacją (OR 3.1, 95%CI 1.45–10.2, P=0.006), czas ACT < 300 s podczas ablacji stwierdzony w co najmniej dwóch kolejnych pomiarach (OR 3.2, 95%CI 1.26–4.5, P=0.005) oraz nie podanie bolusa heparyny przed nakłuciem transseptalnym (OR 1.63, 95%CI 1.16–2.3, P=0.011). W analizie wieloczynnikowej natomiast niezależnymi czynnikami ryzyka związanymi z epizodami niemego niedokrwienia był subterapeutyczny poziom INR przed zabiegiem (OR 2.8, 95%CI 1.5– 5.1, P<0.001) oraz ACT < 300 s w czasie ablacji (OR 1.8, 95% CI 1.2–2.68, P=0.003), a także inna niż napadowa postać AF (OR 3.8, 95% CI 1.5–9.7, P=0.005).

Głównym ograniczeniem badania jest jego nierandomizowany charakter.

Podsumowując, omawiane badanie wykazało, że częstość występowania niemych epizodów niedokrwienia mózgu związanych z ablacją RF migotania przedsionków jest istotnie niższa u chorych poddawanych zabiegowi, którzy stosują nieprzerwaną terapię warfaryną i mają w okresie okołozabiegowym terapeutyczny poziom INR, a także gdy w czasie zabiegu przed nakłuciem transseptalnym podaje się bolus heparyny, a poziom ACT podczas zabiegu wynosi > 300 s. Epizody niemego niedokrwienia występują ponadto częściej u chorych z przetrwałym, długotrwałym AF poddanym rozległej ablacji w obrębie lewego przedsionka.