

lek. Jakub Maksym

**“Analiza zastosowania zabiegów zamykania uszka lewego przedsionka jako metody
prewencji udarów mózgu u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.”**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne.**

Promotor: dr hab. n. med. Tomasz Mazurek

I Katedra I Klinika Kardiologii

Warszawski Uniwersytet Medyczny



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2025

STRESZCZENIE

Migotanie przedsionków (z ang. *Atrial Fibrillation* - AF) jest najczęstszą tachyarytmią przedsionkową, a częstość jej występowania wzrasta wraz z wiekiem populacji. Charakteryzuje się nieskoordynowaną czynnością elektryczną przedsionków, która powoduje utratę ich czynności skurczowej. Migotanie przedsionków jest głównym czynnikiem ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, niezależnie czy jest napadowe, przetrwałe lub utrwalone. Nieleczone wiąże się z 5-krotnie większym ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwinnego mózgu.

Doustne leczenie przeciwkrzepliwe jest podstawową metodą zapobiegania incydentom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów z rozpoznanym AF. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące migotania przedsionków z 2024 roku zastąpiły dotychczas wykorzystywaną skalę CHA2DS2-VASc, nową skalą CHA2DS2-VA i zalecają jej wykorzystanie u wszystkich pacjentów w celu stratyfikacji ryzyka wystąpienia zdarzenia zakrzepowo-zatorowego. Pozwala ona podjąć decyzję odnośnie rozpoczęcia leczenia doustnymi antykoagulantami (z ang. *Oral Anticoagulants* - OAC). U pacjentów, którzy uzyskali 2 punkty lub więcej należy rozpocząć przewlekłą terapię przeciwzakrzepową (klasa zaleceń: I, poziom dowodu A), a u pacjentów z 1 punktem należy rozważyć włączenie takiej terapii (klasa zaleceń: IIa, poziom dowodu C). Preferowanym leczeniem jest wykorzystanie nowych doustnych antykoagulantów (z ang. *New Oral Anticoagulants* - NOAC) zamiast antagonistów witaminy K (z ang. *Vitamin K Antagonists* - VKA) (klasa zaleceń: I, poziom dowodu A).

Pośród chorych wymagających OAC jest duża grupa pacjentów, u których takie leczenie jest przeciwwskazane lub nieskuteczne. Do przeciwwskazań takiego leczenia należy m. in. bardzo wysokie ryzyko krwawienia lub przebyte poważne krwawienie, a o nieskuteczności terapii mówimy, gdy w trakcie odpowiedniego leczenia u pacjenta wystąpił

incydent zakrzepowo-zatorowy. Na podstawie danych z badań pokazujących, że ponad 90% materiału zatorowego u chorych z niezastawkowym AF pochodzi z uszka lewego przedsionka (z ang. *Left Atrial Appendage* - LAA), zaproponowano procedurę polegającą na zamknięciu LAA. Skuteczny zabieg ma za zadanie zapobiec wytworzeniu się skrzepliny w LAA, a następnie jej migracji do krwioobiegu. Takie postępowanie wydaje się zapobiegać incydentom zatorowym, jednocześnie zmniejszając ryzyko krwawienia związane z przewlekłym stosowaniem OAC. Obecnie zamykanie uszka lewego przedsionka (a ang. *Left Atrial Appendage Closure* - LAAC) stanowi niefarmakologiczną metodę prewencji zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z niezastawkowym AF. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące migotania przedsionków z 2024 wskazują, że LAAC można rozważyć u pacjentów z przeciwwskazaniami do długotrwałej terapii przeciwkrzepliwej (klasa zaleceń: IIb, poziom dowodu C).

Zabieg LAAC jest procedurą inwazyjną i wiąże się z występowaniem powikłań takich jak udar niedokrwienny, poważne krwawienie, tamponada oraz uszkodzenie naczynia. Ponadto skuteczna implantacja okludera do LAA wiąże się z możliwością wytworzenia się skrzepliny związanej z urządzeniem (z ang. *Device-Related Thrombus* - DRT), dlatego też zaleca się leczenie przeciwzakrzepowe w okresie pozabiegowym. Postępowanie to ma na celu zmniejszyć ryzyko wytworzenia się DRT. Pierwotnie po zabiegu stosowano VKA, jednakże z uwagi na wysokie ryzyko krwawienia w populacji poddanej procedurze rozpoczęto poszukiwania innych metod leczenia. Zastosowanie NOAC lub leków przeciwplatekowych było przedmiotem wielu badań klinicznych, w których wykazano, że takie postępowanie może być skuteczne przy zachowanym profilu bezpieczeństwa. W chwili obecnej nie ma jednoznacznych zaleceń dotyczących farmakoterapii pozabiegowej. Trwają badania randomizowane, które w przyszłości pomogą nam ustandaryzować farmakoterapię

po skutecznym zabiegu LAAC, jednak do tego czasu eksperci zalecają indywidualizację leczenia.

W ramach pierwszego badania retrospektywnie przeanalizowano 91 pacjentów poddanych zabiegowi LAAC z wykorzystaniem urządzenia WATCHMAN w jednym ośrodku akademickim. Celem pracy była ocena zabiegu, okresu okołozabiegowego oraz skuteczności i bezpieczeństwa pozabiegowej terapii przeciwplatekowej. Urządzenie udało się skutecznie implantować u 90 pacjentów. Poważne krwawienie w skali BARC (z ang. Bleeding Academic Research Consortium) > 3 wystąpiło u 3 pacjentów, tamponada u 3 pacjentów, a z przyczyn sercowo-naczyniowych zmarła 1 osoba. Ponadto 1 osoba zmarła nie z przyczyn sercowo-naczyniowych. Po zabiegu, do czasu kontrolnego badania echokardiograficznego przezprzełykowego (z ang. *Transesophageal Echocardiography* - TEE), 85 pacjentów otrzymało podwójną terapię przeciwplatekową, składającą się z kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu. Pozostałe 3 osoby zostały wypisane z zaleceniem pojedynczej terapii przeciwplatekowej jednym z powyższych leków. Po medianie 67 dni od zabiegu u wszystkich pacjentów wykonano ocenę kliniczną, a kontrolne badanie TEE wykonano u 78 badanych. Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniający bezpieczeństwo terapii, zdefiniowany jako duże krwawienie, wystąpił u 2 pacjentów, z których żaden nie wymagał hospitalizacji, ani przetoczenia krwi. Natomiast, pierwszorzędowe punkty oceniające skuteczność terapii wystąpiły u 4 pacjentów (1 udar niedokrwienny, 1 zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej i 2 zgony nie z przyczyny sercowo-naczyniowej). W kontrolnym badaniu TEE nie stwierdzono istotnego przecieku wokół urządzenia (z ang. *Peri-Device Leak* - PDL), a skrzeplinę na urządzeniu stwierdzono u 5 pacjentów. Wyniki badania pokazują, że terapia przeciwplatekowa po LAAC wydaje się być skuteczną i bezpieczną opcją leczenia.

Celem drugiej pracy była ocena częstości wytworzenia się skrzepliny na urządzeniu WATCHMAN i określenie predyktorów jej wystąpienia. Grupę badaną stanowili wszyscy pacjenci, którzy mieli wykonane kontrolne badanie TEE po skutecznej implantacji okludera. Skrzeplinę związaną z urządzeniem stwierdzono u 5 pacjentów. W porównaniu do grupy pacjentów bez DRT, chorzy z DRT byli młodszy, mieli niższą frakcję wyrzucania lewej komory, niższą prędkość opróżniania LAA, oraz mieli głębiej implantowane urządzenie w LAA. Wszyscy badani ze stwierdzonym DRT otrzymali leczenie przeciwkrzepliwe heparyną drobnocząsteczkową uzyskując rezolucję skrzepliny przy braku wystąpienia powikłań krwotocznych.

W ostatniej pracy przedstawiono podsumowanie aktualnej wiedzy na temat LAAC z wykorzystaniem urządzenia WATCHMAN. W sposób szczegółowy omówiono istotę zabiegu, wskazania oraz różne wersje okludera. Przedstawiono również możliwe formy leczenia przeciwzakrzepowego po skutecznym zabiegu LAAC. Analizie poddano powikłania zabiegu, takie jak wystąpienie DRT oraz PDL i omówiono metody ich leczenia.

Podsumowując, w cyklu publikacji stanowiących poniższą rozprawę poddano analizie rozwijającą się metodę LAAC, która stanowi alternatywę dla OAC u chorych z niezastawkowym AF i z przeciwwskazaniami do leczenia przeciwkrzepliwego. Na podstawie publikacji wydaje się, że terapia przeciwplatekowa po LAAC jest skuteczna i bezpieczna u pacjentów wysokiego ryzyka. Ponadto biorąc pod uwagę czynniki ryzyka wystąpienia DRT jesteśmy w stanie bardziej świadomie zindywidualizować leczenie pozabiegowe minimalizując ryzyko wystąpienia DRT. Praca pogładowa porusza najistotniejsze aspekty zabiegowej metody prewencji udaru mózgu i przedstawione w tej pracy dane stanowią przydatne narzędzie w codziennej praktyce klinicznej.