

akceptuję
mianem

Prof. dr hab. n. med. Marek Grygier
I Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Poznań, 5 sierpnia 2025

**Recenzja pracy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
lek. Jakuba Maksyma**

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

**zrealizowanej w:
*I Katedrze i Klinice Kardiologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego***

**pod kierunkiem:
dr hab. n. med. Tomasz Mazurek**

Z wielkim zainteresowaniem zapoznałem się z pracą doktorską lek. Jakuba Maksyma zatytułowaną **“Analiza zastosowania zabiegów zamykania uszka lewego przedsionka jako metody prewencji udarów mózgu u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.”** Praca dotyczy ważnego, ciekawego oraz w ostatnich latach coraz szerzej dyskutowanego zagadnienia, jakim jest ocena chorych z migotaniem przedsionków (AF) kierowanych do zabiegu zamknięcia uszka lewego przedsionka jako jednej z metod prewencji udarów mózgu. Choć temat wydaje się obecny w publikacjach europejskich i światowych jest już od ponad 20 lat to jednak w naszych polskich warunkach, pomimo refundacji procedury i jej coraz szerszego stosowania, wydaje się być nadal mało znany.

Obecnie liczba chorych z AF na świecie przekracza 30 mln, a większą zapadalność i częstość występowania odnotowuje się w krajach rozwiniętych, co może się wiązać oczywiście z lepszą i łatwiej dostępną diagnostyką. Obserwowana zwiększająca się liczba pacjentów z AF związana jest ze starzeniem się populacji ogólnej, w której występują schorzenia sercowo-naczyniowe sprzyjające występowaniu tej arytmii. Przewiduje się, że w Europie w 2060 roku liczba osób z AF będzie wynosiła 14 – 18 mln. Częstość występowania AF rośnie wraz z wiekiem i podwaja się z każdą kolejną dekadą życia. Szacuje się, że w czwartej dekadzie odsetek osób dotkniętych AF wynosi 0.5%, a w ósmej dekadzie sięga nawet 15%. Istotny problem stanowi także niema postać AF, której częstość występowania jest niedoszacowana ze względu na trudności w jej wykrywaniu, a która może występować, jak sugerują niektórzy badacze, nawet u 40% osób z tą arytmia.

AF wiąże się ze znaczną chorobowością i śmiertelnością, co stanowi znaczące obciążenie nie tylko dla samych pacjentów, ale także dla zdrowia publicznego i systemu ochrony zdrowia. Wśród populacji u mężczyzn z AF w wywiadzie odnotowuje się 1,5-krotnie, u kobiet z AF 2-krotnie wyższą śmiertelność. Z dostępnych danych wynika, że co 4-5 pacjent, u którego wystąpił udar niedokrwieny mózgu, choruje na AF. Udary o etiologii sercowo-zatorowej związane z AF są zwykle cięższe, mają charakter nawracający, często prowadzą do zgonu lub wiążą się z trwałą niepełnosprawnością. U chorych z AF częściej obserwuje się zaburzenia funkcji poznawczych, gorszą jakość życia a 10-40% chorych z AF wymaga corocznie hospitalizacji.



Wyniki licznych opublikowanych w ostatnich latach badań wskazują, iż leczenie przeciwkrzepliwe skutecznie zmniejsza ryzyko udaru niedokrwinnego i śmiertelność całkowitą u chorych z AF. Opublikowana już ponad 10 lat temu przez Harta metaanaliza 29 badań wskazywała, iż leczenie doustnymi antykoagulantami zmniejsza ryzyko udaru o 64% w porównaniu do placebo, podczas gdy leczenie wyłącznie lekami przeciw płytkowymi ryzyko takie wprawdzie zmniejsza, ale tylko o 22% w stosunku do placebo. Przez wiele lat jedynymi dostępnymi doustnymi antykoagulantami byli antagoniści witaminy K (VKA), zastosowanie ich jest często ograniczone ze względu na wąskie okno skutecznego działania, konieczność regularnego monitorowania efektu terapeutycznego, a także możliwe interakcje z przyjmowanym pożywieniem czy innymi lekami, liczne przeciwwskazania do terapii oraz powikłania krwotoczne stosowanego leczenia. Nowe doustne antykoagulanty (NOAC) pozwalają rozwiązać część problemów związanych z terapią przeciwkrzepliwą, gdyż cechuje je wybiórczy wpływ na pojedynczy czynnik krzepnięcia, mniej interakcji z pożywieniem czy innymi lekami, stosowanie w stałej dawce i brak konieczności rutynowego monitorowania krzepnięcia. W badaniach klinicznych wykazano, iż są one nie gorsze niż warfaryna i istotnie zmniejszają ryzyko krwawień wewnątrzczaszkowych, chociaż ryzyko krwawień z innych narządów wydaje się być podobne jak przy stosowaniu warfaryny. Niestety stosowanie tej terapii nie zawsze jest skuteczne, a dodatkowo powoduje zwiększone ryzyko wystąpienia krwawień. W grupa pacjentów, u których stosowana profilaktyka zakrzepowo-zatorowa jest nieskuteczna lub/i wiąże się z ryzykiem krwawień istnieją przeciwwskazania do stosowania takiej terapii.

Wraz z rozwojem kardiologii interwencyjnej w ostatnich latach, zaczęto poszukiwać alternatywnych do farmakoterapii metod profilaktyki udaru mózgu u chorych z migotaniem przedsionków. W 2001 roku wykonano pierwszy przezskórny zabieg zamknięcia uszka lewego przedsionka (LAAO) przy użyciu systemu PLAATO. Kolejny okluder, pierwsza wersja zapinki Watchman, został wprowadzony przez firmę Boston Scientific (USA) w sierpniu 2002 roku, a w 2007 został włączony do praktyki klinicznej. Następnie firma St. Jude Medical (obecnie Abbott Medical, USA) w 2008 roku przedstawiła zatyczkę Amplatzer Cardiac Plug (ACP), dedykowaną do LAAO. Obecnie do LAAO drogą przeznaczyniową wykorzystywanych jest wiele urządzeń z których najpopularniejsze są urządzenia:



- o typie zatyczki zamykającej ostium LAA: Watchman 2.5, Watchman FLX, Watchman FLX Pro (Boston Scientific, USA)
- uszczelniające ostium LAA za pomocą zapinki i dodatkowego dysku od strony przedsionkowej: Amplatzer Cardiac Plug – ACP oraz Amulet (Abbott Vascular, USA).

Selekcja i właściwa kwalifikacja pacjentów do zabiegu LAAO wymaga indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka. Największy zysk z zabiegu odnoszą pacjenci o wysokim ryzyku powikłań zakrzepowo – zatorowych (ocenianych w skali CHA₂DS₂VASC) i jednocześnie wysokim ryzyku powikłań krwotocznych (określanych m.in. w skali HAS-BLED), które winno być analizowane w kontekście ryzyka związanego z samą procedurą LAAO. Chorych mogących odnieść korzyści z zabiegów LAAO zwykle można podzielić na dwie grupy:

- 1) pacjentów, którzy mogą być leczeni doustnymi antykoagulantami, lecz mają podwyższone ryzyko krwawienia oraz
- 2) pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania tych leków lub powikłaniami (najczęściej krwotocznym), związanymi z ich stosowaniem, dla których nie ma innej alternatywy terapeutycznej w kontekście zapobiegania powikłaniom zakrzepowo – zatorowym związanym z AF.

Podstawą do ubiegania się o tytuł doktora nauk medycznych przez lek. Jakuba Maksyma jest cykl trzech prac (dwóch oryginalnych i jednej poglądowej) opublikowanych na łamach Postępów w Kardiologii Interwencyjnej w 2023/2024 roku (łączny Impact Factor 4.5; punkty Ministerstwa Nauki 210), których doktorant jest pierwszym autorem.

Celem podstawowym cyklu prac było przedstawienie metody LAAO z wykorzystaniem urządzenia WATCHMAN, a w szczególności: 1). ocena skuteczności i bezpieczeństwa metody LAAO; 2). ocena leczenia przeciwplatekowego po skutecznym zabiegu LAAO u pacjentów wysokiego ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i wysokiego ryzyka krwawienia; 3). określenie predyktorów wystąpienia DRT; 4). szczegółowe omówienie metody LAAO, wskazań do zabiegu i farmakoterapii pozabiegowej.

W ramach wprowadzenia do rozprawy doktorant przedstawił podstawowe dane dotyczące epidemiologii, czynników ryzyka a także powikłań migotania przedsionków

zwracając uwagę na rolę farmakoterapii przy pomocy doustnych antykoagulantów w zapobieganiu incydom zakrzepowo-zatorowym z nim związanym. Podkreślił, iż pacjentom z wysokim ryzykiem krwawienia i/lub z wywiadem poważnego krwawienia, lub chorym u których wystąpił epizod zakrzepowo-zatorowy pomimo odpowiednio zastosowanej terapii przeciwkrzepliwej, można zaproponować interwencyjne metody prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych zamiast stosowania farmakoterapii. Spośród dostępnych technik, przezcewnikowe zamykanie uszka lewego przedsionka jest dobrą alternatywą dla dotychczas stosowanych OAC u pacjentów z niezastawkowym AF.

W dalszej części wprowadzenia doktorant przedstawia podstawowe informacje o zabiegach zamykania uszka lewego przedsionka omawiając wyniki 3 największych badań randomizowanych dotyczących tej technologii – badań PROTECT AF, PREVAIL oraz PRAGUE-17 - z punktu widzenia Recenzenta podrozdział ten powinien być zdecydowanie szerszy i objąć omówienie większej liczby badań i rejestrów – brakuje mi choćby największego i przełomowego badania OPTION opublikowanego w tym roku a także wyników rejestrów poszczególnych okluderów (np. EWOLUTION). Wskazane byłoby także odniesienie się nie tylko do wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, ale także konsensusu ekspertów EHRA/EAPCI czy polskich AISN PTK dotyczących zamykania uszka. Dla porządku należałoby też dodać informację o poszczególnych generacjach zapinek Watchman, z których stosowana w pracy zapinka Watchman 2.5 nie jest już używana, gdyż od kilku lat zastąpiła ją nowa generacja – zapinka Watchman FLX.

W kolejnym podrozdziale doktorant omawia farmakoterapię po zabiegach zamykania uszka lewego przedsionka stosowaną w celu uniknięcia powstania skrzepliny związanej z urządzeniem (*Device-Related Thrombus* - DRT), która powinna być kontynuowana przez okres pokrywania się urządzenia śródbłonkiem ale stanowi poważne wyzwanie w praktyce klinicznej, zwłaszcza u chorych z przeciwwskazaniami do doustnej antykoagulacji. Wskazuje na rolę antykoagulantów lub podwójnego leczenia przeciwzakrzepowego w zapobieganiu DRT a także metody terapii, gdy już pojawił się zakrzep na urządzeniu. W tym podrozdziale brakuje mi jednakże wzmianki o nowych, ciągle jeszcze ocenianych, metodach zapobiegania DRT jak leczenie małą dawką NOAC lub tylko pojedynczym lekiem przeciw płytkowym, których skuteczność i bezpieczeństwo wykazano w małych badaniach randomizowanych czy rejestrach, a



która jest przedmiotem dużego badania randomizowanego SIMPLAIFY z urządzeniem Watchman FLX Pro.

Poniżej przedstawiam uwagi do prac składających się na cykl prac stanowiących rozprawę doktorską.

W pierwszej pracy – **„Safety and efficacy of percutaneous atrial appendage closure followed by antiplatelet therapy in a high-risk population: single-center experience with a WATCHMAN device” - Postępy Kardiologii Interwencyjnej. 2023 Sep;19(3):262-269 [IF 1.5, MEIN 70]** retrospektywnie przeanalizowano 91 pacjentów poddanych zabiegowi LAAC z wykorzystaniem urządzenia WATCHMAN 2.5 w jednym ośrodku akademickim. Analizowana grupa pacjentów była wysokiego ryzyka zakrzepowo-zatorowego ocenianego w skali CHA₂DS₂-VASc 4.7 ± 1.6 oraz wysokiego ryzyka krwawienia ocenianego w skali HAS-BLED 3.2 ± 0.9 . 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 > 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, 85 pacjentów otrzymywało podwójną terapię przeciwplatekową, składającą się z kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu. Pozostałe 3 osoby zostały wypisane z zaleceniem pojedynczej terapii przeciwplatekowej. 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.

Choć odsetek powikłań związanych z procedurą wydaje się być niemały, podkreślić jednakże należy, iż były to wyniki zabiegów w trakcie „krzywej uczenia” i co więcej z urządzeniami poprzedniej generacji (Watchman 2.5) w grupie chorych wysokiego ryzyka. Doktorant wskazuje ponadto, że wraz z rosnącym doświadczeniem zespołu istotnie spadała częstość zdarzeń niepożądanych w badanej populacji. Nieco kontrowersyjny wydaje mi się także wniosek, iż wyniki badania pokazują, że podwójna

terapia przeciwpytkowa po LAAO wydaje się być skuteczną i bezpieczną opcją leczenia w świetle 6.4% odsetka DRT w 3 miesięcznym badaniu TEE – co prawda wyniki odzwierciedlają pierwsze doświadczenia z pierwszą generacją urządzenia typu Watchman i zapewne przy stosowaniu obecnej generacji Watchman FLX są zdecydowanie lepsze.

Celem drugiej pracy – „*Incidence and predictors of device-related thrombus after left atrial appendage closure with Watchman device*” - *Postępy Kardiologii Interwencyjnej*. 2024 Jun;20(2):164-171 [IF 1.5, MEiN 40] będącej rozwinięciem pierwszej była ocena częstości wytworzenia się skrzepliny na urządzeniu WATCHMAN i określenie predyktorów jej wystąpienia. Grupę badaną stanowili wszyscy pacjenci (n = 78), 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 a także następstw w postaci powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Wyniki powyższego badania, podobnie jak inne dane literaturowe, wskazują, iż nie tylko czynniki kliniczne, ale też sama technika zabiegu (przede wszystkim głębokość implantacji urządzenia) mają istotny wpływ na występowanie DRT. Praca powyższa doskonale się wpisuje w cały szereg badań tego zagadnienia. Interesujące byłyby obserwacje doktoranta dotyczące nowszych generacji zapinek Watchman jak i Amulet.

Ostatnia praca poglądowa – „*Percutaneous left atrial appendage closure with the Watchman device: a systematic review*” - *Postępy Kardiologii Interwencyjnej*. 2024 Mar;20(1):18-29. [IF 1.5, MEiN 40] stanowi doskonałe podsumowanie aktualnej wiedzy na temat LAAO z wykorzystaniem urządzenia WATCHMAN. W sposób szczegółowy omówiono istotę zabiegu, wskazania oraz różne wersje okludera. Doktorant przedstawił zestawienie wielu wyników badań i rejestrów dotyczących leczenia przeciwzakrzepowego po zabiegu co jest szczególnie istotne z uwagi na fakt, że dotychczas brak jednoznacznych wytycznych dotyczących takiego leczenia w zależności od wskazań do wykonania zabiegu. W pracy analizie poddano



powikłania zabiegu, takie jak wystąpienie DRT oraz PDL i omówiono metody ich leczenia.

W oparciu o przedstawione w 3 publikacjach wyniki badań doktorant przedstawia następujące wnioski swojej rozprawy odpowiadające celom pracy:

1. Zabieg LAAO z wykorzystaniem urządzenia WATCHMAN wydaje się być skuteczną i bezpieczną metodą prewencji udaru mózgu u pacjentów z niezastawkowym AF, a bezpieczeństwo metody rośnie wraz z doświadczeniem operatora.
2. Podwójne leczenie przeciwplatek po implantacji okludera WATCHMAN wydaje się być skuteczne i bezpieczne w grupie chorych z wysokim ryzykiem zakrzepowo-zatorowym i wysokim ryzykiem krwawienia. Większe, wieloośrodkowe, randomizowane badania są potrzebne w celu potwierdzenia tych wyników.
3. Istnieją czynniki związane z pacjentem oraz techniką zabiegu, które mają wpływ na powstanie DRT po skutecznej implantacji okludera WATCHMAN. W ramach indywidualizacji leczenia, uwzględnienie predyktorów wystąpienia DRT wydaje się być słuszne przy doborze odpowiedniej farmakoterapii pozabiegowej.

W ocenie Recenzenta wnioski wyciągnięte w oparciu o przedstawione wyniki są uzasadnione, choć w świetle wcześniejszych stwierdzeń trudno mi zgodzić się w pełni z wnioskiem drugim.

Podsumowując, przedstawiona mi do oceny praca jest interesująca, oparta na ciekawym materiale dotyczącym istotnego problemu klinicznego. Niewielkie krytyczne uwagi, które jako recenzent zobowiązany jestem przedstawić, nie umniejszają w sposób istotny wartości przedstawionej mi pracy. Doktorant wykazał się obszerną wiedzą, dobrze zaplanował i przeprowadził swoje badanie. Gratuluję Doktorantowi i Promotorowi opracowania ciekawego materiału klinicznego i zachęcam do kontynuowania badań.

W mojej ocenie przedstawiona mi do oceny **rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668)** wnoszę zatem o dopuszczenia doktoranta



do dalszych etapów przewodu doktorskiego i jednocześnie składam wniosek do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o nadanie lek. Jakubowi Maksymowi tytułu doktora nauk medycznych w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Z wyrazami szacunku,

Prof. dr hab. n. med. Marek Grygier
kardiolog
specjalista chorób wewnętrznych
9230357

Prof. dr hab. n. med. Marek Grygier