



**UNIWERSYTET MEDYCZNY  
W LUBLINIE**

**Mgr Adrian Kłapyta**

***„Krzywa uczenia a przebieg i wyniki zabiegu przezcewnikowej  
naprawy zastawki mitralnej u pacjentów wysokiego ryzyka  
z niedomykalnością mitralną typu wtórnego.”***

**Rozprawa doktorska na podstawie cyklu publikacji**

**Promotor: dr hab. n. med. Piotr Waciński**

**Lublin, 2020**

## SPIS TREŚCI

<b>Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską .....</b>	<b>3</b>
<b>Wykaz stosowanych skrótów .....</b>	<b>4</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>6</b>
<b>Summary .....</b>	<b>7</b>
<b>Wstęp .....</b>	<b>8</b>
<b>Cel pracy .....</b>	<b>14</b>
<b>Część I .....</b>	<b>15</b>
<b>Metodyka .....</b>	<b>15</b>
<b>Wyniki .....</b>	<b>16</b>
<b>Wnioski .....</b>	<b>19</b>
<b>Część II .....</b>	<b>20</b>
<b>Metodyka .....</b>	<b>20</b>
<b>Wyniki .....</b>	<b>21</b>
<b>Wnioski .....</b>	<b>23</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>24</b>
<b>Załączniki</b>	
<b>1.1 Publikacja 1</b>	
<b>1.2 Publikacja 2</b>	
<b>1.3 Oświadczenia współautorów publikacji</b>	

**Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską:**

1. Kłapyta A, Pręgowski J, Chmielak Z, Szymański P, Skowroński J, Stokłosa P, Kukuła K, Kłopotowski M, Tyczyński P, Jelski P, Kalińczuk Ł, Milczanowski K, Witkowski A. Role of the learning curve in very high-risk patients treated with MitraClip device for functional mitral regurgitation: a single-center experience. *Kardiol Pol* 2018; 76,11: 1564-1566, bibliogr. DOI: 10.5603/KP.a2018.0192.
2. Pręgowski J, Kłapyta A, Chmielak Z, Skowroński J, Szymański P, Minz GS, Stokłosa P, Waciński P, Madejczyk A, Brzozowski W, Wojtkowska A, Chmielecki M, Gałaska R, Fijałkowski M, Ciećwierz D, Wolny R, Kalińczuk R, Kukuła K, Witkowski A. Incidence, clinical correlates, timing and consequences of acute thrombus formation in patients undergoing the MitraClip procedure. *Kardiol Pol* 2020; 78, 1: 45-50, bibliogr. DOI: 10.33963/KP.15056.

**Wykaz stosowanych skrótów:**

**ACC** (*American College of Cardiology*) – Amerykańskie Kolegium Kardiologiczne

**ACT** (*activated clotting time*) – aktywowany czas krzepnięcia

**AHA** (*American Heart Association*) – Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne

**AF** (*atrial fibrillation*) – migotanie przedsionków

**AML** (*anterior mitral leaflet*) – przedni płatek zastawki mitralnej

**AS** (*aortic stenosis*) – zwężenie zastawki aortalnej

**AV** (*aortic valve*) – zastawka aortalna

**COAPT** – *Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation*

**CRT-D** (*cardiac resynchronization therapy with defibrillator function*) - terapia resynchronizująca z funkcją defibrylatora

**EOA** (*effective orifice area*) – efektywne pole ujścia zastawki

**EROA** (*effective regurgitant orifice area*) – efektywne pole otworu niedomykalności

**ESC** (*European Society of Cardiology*) – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

**EuroSCORE II** – *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation* – europejska skala oceny ryzyka operacyjnego

**FDA** (*Food and Drug Administration*) – amerykańska agencja żywności i leków

**HR** (*heart rate*) – częstość rytmu serca

**INR** (*international normalized ratio*) – standaryzowany współczynnik czasu protrombinowego

**LAAC** (*left atrial appendage closure*) – zamknięcie uszka lewego przedsionka

**LVEF** (*left ventricle ejection fraction*) – frakcja wyrzutowa lewej komory

**MACCE** (*major adverse cardiac and cerebrovascular events*) - poważne zdarzenia niepożądane sercowe i mózgowo-naczyniowe

**MAE** (*major adverse events*) – poważne zdarzenia niepożądane

**MITRA-FR** – *Multicenter Study of Percutaneous Mitral Valve Repair MitraClip Device in Patients With Severe Secondary Mitral Regurgitation*

**MMG** (*mean mitral gradient*) – średni gradient mitralny

**MR** (*mitral regurgitation*) – niedomykalność zastawki mitralnej

**MVA** (*mitral valve area*) – powierzchnia otwarcia zastawki mitralnej

**NOAC** (*non-vitamin K antagonist oral anticoagulant*) – doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K

**NYHA** - *New York Heart Association*

**OAC** (*oral anticoagulants*) – doustne leki przeciwkrzepliwe

**PASP** (*pulmonary artery systolic pressure*) – ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej

**PH** (*pulmonary hypertension*) – nadciśnienie płucne

**PML** (*posterior mitral leaflet*) – płatek tylny zastawki mitralnej

**POLKARD** – Narodowy Program Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego

**STS** (*Society of Thoracic Surgeons*) – Towarzystwo torakochirurgów (USA)

**TEE** (*transesophageal echocardiography*) – badanie echokardiograficzne przezprzełykowe

**TEE 3D** (*3D transesophageal echocardiography*) – badanie echokardiograficzne przezprzełykowe trójwymiarowe

**TIA** (Transient Ischemic Attack) – przejściowy atak niedokrwienny

**TSP** (*transseptal puncture*) – nakłucie przegrody międzyprzedsionkowej

**TTE** (*transthoracic echocardiography*) – badanie echokardiograficzne przezklatkowe

**UFH** (*unfractionated heparin*) – heparyna niefrakcjonowana

**VHD** (*valvular heart disease*) – wady zastawkowe serca

## Streszczenie

Wśród wad zastawkowych serca, wtórna niedomykalność zastawki mitralnej staje się coraz bardziej znaczącym problemem w aspekcie zdrowia publicznego. Wiąże się to z jednej strony z lepszym dostępem do nowoczesnych narzędzi diagnostycznych, w tym badań echokardiograficznych i jej większą wykrywalnością, z drugiej zaś z wydłużeniem długości życia i starzeniem się społeczeństw, gdyż częstość występowania tej wady wzrasta znacząco po 75 r.ż.

Wtórna objawowa niedomykalność zastawki mitralnej jest wskazaniem do leczenia operacyjnego, bądź też optymalnego leczenia farmakologicznego i ewentualnie implantacji CRT-D przy obecności bloku lewej odnogi pęczka Hisa zgodnie z wytycznymi. U znacznej liczby chorych leczenie operacyjne jest niemożliwe lub obarczone wysokim ryzykiem, ponadto odległe wyniki zabiegu chirurgicznego w tej grupie chorych nie dają znaczącej poprawy zarówno w ocenie klinicznej, jak i jakości życia.

Jedną z coraz bardziej powszechnych na świecie metod leczenia niedomykalności zastawki mitralnej jest małoinwazyjna przezcewnikowa naprawa metodą brzeg-do-brzegu (*edge-to-edge*).

Część pierwsza niniejszej pracy opisuje w jakim stopniu krzywa uczenia zabiegu przezcewnikowej naprawy zastawki mitralnej metodą brzeg-do-brzegu wpływa na skuteczność redukcji niedomykalności. Część druga charakteryzuje bezpieczeństwo procedury poprzez analizę częstości występowania skrzeplin w prawym i lewym przedsionku w trakcie jej trwania.

Tematyka obydwu artykułów w spójny sposób przedstawia zagadnienia związane z przezcewnikową naprawą zastawki mitralnej u dużej grupy pacjentów wysokiego ryzyka, które nie były dotychczas w Polsce publikowane.

## **Summary**

Among heart valve defects, secondary mitral valve regurgitation is becoming an increasingly significant public health problem. On the one hand, this is associated with better access to modern diagnostic tools, including echocardiography and its greater detectability, and on the other hand with longer life expectancy and an ageing population, as the incidence of this defect increases significantly after 75 years of age.

Secondary symptomatic mitral valve regurgitation is an indication for surgical treatment or optimal conservative (pharmacological) treatment according to guidelines. In a significant number of patients, surgical treatment is impossible or carries a high mortality rate due to high surgical risk, moreover, the distant results of surgery in this group of patients do not give a significant improvement both in clinical assessment and quality of life.

One of the most common methods of treatment of mitral valve regurgitation in the world is minimally invasive percutaneous edge-to-edge repair.

The first part of this paper describes how the learning curve of transcatheter mitral valve repair with the edge-to-edge method affects the effectiveness of regurgitation reduction. The second part characterizes the safety of the procedure by analyzing the prevalence of thrombosis in the right and left atrium during the procedure.

The subject matter of both articles presents in a coherent way issues related to transcatheter mitral valve repair in a large group of high-risk patients, which have not been published in Poland so far.

## **Wstęp**

Choroby układu krążenia są główną przyczyną zgonów w populacji krajów wysokorozwiniętych, w tym w Polsce. Wśród tych chorób na pierwszym miejscu znajduje się choroba niedokrwienna serca oraz udar mózgu [1, 2]. Niedomykalność zastawki mitralnej (MR, mitral regurgitation) to nabyta wada zastawkowa serca, o częstości występowania porównywalnej do zwężenia zastawki aortalnej [3, 4]. W zależności od etiologii, wyróżnia się dwa typy niedomykalności zastawki mitralnej – pierwotną (degeneracyjną) oraz wtórną (funkcjonalną – zwaną także czynnościową). Istotna czynnościowa niedomykalność mitralna staje się - coraz większym problemem klinicznym z powodu wzrostu częstości jej występowania. W grupie osób w wieku 18-44 częstość ta wynosi 0,5% i wzrasta do 9,3% dla osób w wieku  $\geq 75$  roku życia [5]. Wtórna objawowa niedomykalność zastawki mitralnej jest wskazaniem do leczenia operacyjnego, bądź też optymalnego leczenia farmakologicznego i ewentualnie implantacji CRT-D zgodnie z wytycznymi [6, 7]. Jednak u dużej części pacjentów leczenie operacyjne jest niemożliwe lub obarczone wysokim ryzykiem z powodu licznych w tej populacji chorób współtowarzyszących i często podeszłego wieku [8].

Przezcewnikowa naprawa zastawki mitralnej przy pomocy systemu MitraClip metodą brzeg-do-brzegu stanowi małoinwazyjną alternatywę leczenia dla pacjentów z wysokim ryzykiem operacyjnym [9]. MitraClip może być stosowany w przypadku niedomykalności zastawki mitralnej typu pierwotnego (degeneracyjnej), jak i niedomykalności wtórnej (czynnościowej) [9, 10]. Zabieg polega na uchwyceniu brzegów płata przedniego i tylnego zastawki mitralnej w wyniku czego powstaje zastawka dwuujściowa lub wieloujściowa, w zależności od liczby użytych zapinek oraz miejsca ich implantacji. Procedura jest przeprowadzana w znieczuleniu ogólnym pod kontrolą echokardiografii przezprzełykowej oraz fluoroskopii i daje możliwość redukcji



niedomykalności mitralnej z jej oceną w czasie rzeczywistym. Zapinka MitraClip została po raz pierwszy użyta w 2003 r. w Wenezueli, a po uzyskaniu certyfikatu CE w 2008 r. rozpoczęły się pierwsze implantacje w Europie oraz w USA, po dopuszczeniu przez FDA w 2013 r. Do dnia dzisiejszego liczba implantacji przekroczyła 100 tys. na całym świecie, z kolei w Polsce pierwszy zabieg miał miejsce w 2010 r., z całkowitą liczbą ponad 500 zabiegów do chwili obecnej [11].

Ostatnio opublikowane wyniki randomizowanych badań klinicznych z wykorzystaniem systemu MitraClip u pacjentów wysokiego ryzyka (stratyfikacja ryzyka operacyjnego w oparciu o amerykańską skalę STS – *Society of Thoracic Surgeons*:  $\geq 8\%$  oraz europejską skalę EuroSCORE II – *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*  $\geq 5.9\%$ ) z MR typu wtórnego przyniosły niejednoznaczne wyniki [12, 13]. Otóż, w badanie MITRA-FR (n = 304) nie wykazano przewagi terapii MitraClip nad leczeniem zachowawczym. Z kolei wyniki badania COAPT (n = 614), potwierdzają, iż terapia brzeg-do-brzegu z wykorzystaniem zapinki MitraClip zmniejsza liczbę hospitalizacji z powodu niewydolności serca, redukuje śmiertelność oraz poprawia jakość życia [12, 13]. Mimo, iż rozbieżność w wynikach obydwu badań może wynikać z ich odmiennych protokołów, liczby zrandomizowanych chorych, odmiennych kryteriów włączenia pacjentów, czy wreszcie punktów końcowych, to jednym z wymienianych czynników może być także krzywa uczenia. Nie bez znaczenia wydaje się być fakt, iż do badania MITRA-FR mogły być włączane ośrodki, które wykonały minimum 5 procedur, co dla tego typu terapii jest małą liczbą.

Należy podkreślić, że terapia przy użyciu systemu MitraClip jest określana mianem „kompleksowej”, gdyż po pierwsze – angażuje cały zespół sercowy, po drugie – nauka obsługi urządzenia wymaga czasu i treningu, a po trzecie – dotyczy interwencji na zastawce mitralnej, która ze względu na swoją anatomię i fizjologię stanowi spore

wyzwanie w leczeniu zabiegowym. W związku z powyższym, krzywa uczenia może być czynnikiem odgrywającym znaczącą rolę dla bezpieczeństwa i skuteczności leczenia niedomykalności mitralnej z wykorzystaniem systemu MitraClip. Dostępne dane dotyczące znaczenia krzywej uczenia w tej procedurze są jednak niejednoznaczne. Shillinger i wsp. [14] oraz Eleid i wsp. [15] wskazują, że zdobycie doświadczenia przez zespół wpływało na optymalizację zabiegu, skrócenie czasu procedury i poprawę wczesnych wyników terapii w zakresie redukcji MR. Jednakże nie wykazano wpływu krzywej uczenia na występowanie powikłań (MAE, *major adverse events*) wysokość średniego gradientu mitralnego (MMG, *mean mitral gradient*) oraz poprawę w zakresie klasyfikacji z powodu niewydolności serca w oparciu o klasę czynnościową NYHA. Z kolei Ledwoch i wsp. [16] w swoich badaniach nie dowiedli znaczenia krzywej uczenia na czas trwania zabiegu, bezpieczeństwo oraz wczesne wyniki terapii z zapinką MitraClip. Sugerowali jednak, iż obecność proktora producenta w trakcie zabiegów implantacji pozwala osiągać optymalne wyniki, nawet w początkowych etapach terapii w nowym ośrodku, co by przemawiało za tym, iż doświadczenie ma jednak wpływ na skuteczność terapii z użyciem systemu MitraClip.

Oprócz krzywej uczenia i stopnia zmniejszenia niedomykalności zastawki mitralnej, niezwykle ważna jest analiza bezpieczeństwa procedury i częstości występowania powikłań. Wchodząca w skład cyklu, druga część pracy opisuje to zagadnienie poprzez analizę częstości i znaczenia klinicznego śródzabiegowego występowania skrzeplin w trakcie implantacji zapinki MitraClip. Dotychczas brak było w literaturze danych opisujących to powikłanie z uwzględnieniem większej populacji, za wyjątkiem kilku raportów u pojedynczych chorych. Śródzabiegowe tworzenie się skrzeplin było opisywane podczas zabiegów ablacji w leczeniu migotania

przedsionków oraz zamykania uszka lewego przedsionka (LAAC, *left atrial appendage closure*).

Podczas wykonywania procedury z wykorzystaniem systemu MitraClip w celu redukcji ryzyka wykrzepiania na urządzeniu wprowadzonym do lewego przedsionka po nakłuciu przegrody międzyprzedsionkowej (TSP, *transseptal puncture*) standardowo stosuje się heparynę niefrakcjonowaną (UFH, *unfractionated heparin*). Wytyczne towarzystw międzynarodowych EHRA (*European Heart Rhythm Association*) oraz EAPCI (*European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions*) pozostawiają dowolność w kwestii czasu podania UFH dopuszczając rozpoczęcie antykoagulacji przed lub po TSP w przypadku LAAC i nie wydając zaleceń w przypadku zabiegów z systemem MitraClip. Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących zabiegów LAAC UFH powinna być podana po TSP w dawce 100 j.m./kg masy ciała. W obawie przed możliwymi powikłaniami krwotocznymi i perforacją jam serca podczas TSP, większość operatorów w Polsce i na świecie podaje pełną dawkę UFH dopiero po TSP. Przy takim schemacie częstość występowania okołozabiegowych skrzeplin wynosiła 9-10% [18]. Liczba ta znacząco maleje, kiedy UFH jest podawana przed TSP.

Opisana w drugiej części przez autora niniejszej pracy problematyka dotycząca występowania skrzeplin podczas zabiegów z systemem MitraClip dostarcza informacji, które mogą być brane pod uwagę przy określeniu optymalnego czasu rozpoczęcia antykoagulacji u chorych poddawanych tej procedurze.

Obydwie publikacje wchodzące w skład cyklu w sposób komplementarny opisują zagadnienia związane ze stosunkowo nową terapią, jaką jest przezcewnikowa naprawa zastawki mitralnej metodą brzeg-do-brzegu.

Autor niniejszej rozprawy od wielu lat zajmuje się zawodowo tematyką związaną z leczeniem niedomykalności zastawki mitralnej, pracując na stanowiskach:

2019 – obecnie: kierownik do spraw szkoleń systemem Tendyne (przezcewnikowa implantacja zastawki mitralnej) na obszarze Europy, Bliskiego Wschodu i Afryki, firma Abbott

Zakres obowiązków: prowadzenie szkoleń dla lekarzy (Heart Team – kardiolog interwencyjny, kardiochirurg, echokardiografista, anestezjolog) dotyczących użycia systemu Tendyne. Tematyka szkolenia obejmuje: kwalifikację pacjentów do zabiegu przezcewnikowej implantacji zastawki mitralnej na podstawie tomografii komputerowej i echokardiografii przezprzełykowej oraz aspekty techniczne procedury.

2015 – 2019: specjalista do spraw terapii systemem MitraClip (przezcewnikowa naprawa zastawki mitralnej) na obszarze Europy Środkowo-Wschodniej, certyfikowany proktor firmy Abbott

Zakres obowiązków: wsparcie zabiegów przy użyciu systemu MitraClip jako proktor (>500 procedur na terenie Polski, Czech, Słowacji, Grecji, Izraela, Turcji). Prowadzenie szkoleń dla lekarzy (Heart Team), przygotowywanie nowych ośrodków do rozpoczęcia terapii z systemem MitraClip.

2010 – 2014: specjalista do spraw terapii z zakresu kardiochirurgii (zastawki serca biologiczne i mechaniczne) firma St. Jude Medical na terenie Polski.

Pozostałe publikacje autora rozprawy doktorskiej, nieujęte w cyklu:

1. Kłapyta A, Pręgowski J, Chmielak Z, Szymański P, Witkowski A, Demkow M. Bail-out use of the Amplatzer Septal Occluder for treatment of acute iatrogenic leaflet perforation during the MitraClip procedure in a patient with functional mitral regurgitation. *Adv Interv Cardiol* 2018; 14, 3: 303-308, bibliogr. DOI: 10.5114/aic.2018.78336
2. Smoczyński R, Sarnowski W, Kłapyta A, Szafron B, Kosior D, Sypuła S, Drobiński D, Kaliciński Z, Witkowska A, Suwalski P. Early experience with implantation of the new biological Trifecta valve. *Kardiochir I Torakchir Pol* 2013; 10, 2: 105-109, bibliogr. DOI: 105114/kitp.2013.36126
3. Ratajczak J, Sukiennik A, Sielski S, Woźnicki M, Kłapyta A, Kubica J. Successful reduction of severe mitral regurgitation after implantation of four MitraClip devices. *Folia Med Copernicana* 2015; 3, 4:176-179, bibliogr. DOI: 105603/FMC.2015.0014.

## **Cel pracy**

Głównym celem rozprawy doktorskiej jest charakterystyka krzywej uczenia oraz analiza jej wpływu na skuteczność redukcji stopnia niedomykalności zastawki, jak również na wczesne wyniki kliniczne (poprawa w klasie NYHA) leczenia wtórnej niedomykalności mitralnej u pacjentów wysokiego ryzyka z zastosowaniem systemu MitraClip [17].

Przedstawiona została także charakterystyka bezpieczeństwa procedury na podstawie częstości występowania skrzeplin w prawym i lewym przedsionku oraz ich znaczenia klinicznego podczas wykonywania zabiegów z systemem MitraClip [18].

## CZĘŚĆ 1

### Metodyka

Retrospektywne badanie oparto na jednośrodkowym rejestrze pacjentów Instytutu Kardiologii w Warszawie, u których w latach 2012-2017 wykonano zabieg przezskórnej naprawy zastawki mitralnej z zastosowaniem zapinki MitraClip. Kwalifikacja do zabiegu była oparta o decyzję zespołu sercowego i obejmowała dyskwalifikację z leczenia kardiochirurgicznego z powodu wysokiego ryzyka operacyjnego. Wszyscy chorzy mieli zdiagnozowaną niewydolność serca oraz ciężką objawową niedomykalność zastawki mitralnej typu wtórnego. Kwalifikacja echokardiograficzna obejmowała badanie TTE oraz TEE z uwzględnieniem kryteriów oceny morfologii zastawki mitralnej pod kątem wykonania procedury z zapinką MitraClip (EROA, długość tylnego płątka, brak koaptacji, obecność rozszczepienia płątka (*cleft*), miejsce do nakłucia przegrody międzyprzedsionkowej). Każdą procedurę wykonywał zespół dwóch kardiologów interwencyjnych oraz echokardiografista. Lekarze ci wcześniej odbyli szkolenie z zakresu obsługi systemu MitraClip wraz z upoważnioną przez producenta osobą. Dodatkowo, przedstawiciel producenta, tzw. - proktor uczestniczył w każdej implantacji. Autor niniejszej rozprawy był proktorem podczas 45 przeprowadzonych procedur. Jeden z operatorów był obecny podczas wszystkich zabiegów, jak również były one od początku obrazowane przez tego samego echokardiografistę. Wszystkie zabiegi odbyły się w znieczuleniu ogólnym. Aparat i głowica wykorzystane do śródzabiegowej echokardiografii przezprzełykowej pochodziły od tego samego producenta, firmy GE (model Vivid), za wyjątkiem dwóch pierwszych procedur (Philips, model Epiq). Zastosowany sprzęt pozwalał na ocenę niedomykalności zastawki mitralnej oraz jej szczegółową wizualizację dzięki funkcji obrazowania 3D, w tym także przetwarzania obrazu w czasie rzeczywistym. Decyzja o implantacji zapinki MitraClip (odłączenie zapinki od systemu doprowadzającego) następowała po uzyskaniu znaczącej

redukcji niedomykalności, potwierdzeniu że zapinka obejmuje dwa płatki zastawki i jest stabilna oraz wykluczeniu istotnej stenozы mitralnej, określonej jako MMG  $\geq 5$  mmHg. Całkowity czas zabiegu został zdefiniowany jako okres od wprowadzenia koszulki doprowadzającej zapinkę MitraClip do żyły udowej, do jej usunięcia i nie obejmował wstępnego etapu związanego z nakłuciem przegrody międzyprzedsionkowej. Czas ten był rutynowo mierzony i zapisywany w dokumentacji bezpośrednio po każdym zabiegu. Przed wypisem ze szpitala wszyscy pacjenci mieli wykonane TTE (GE, Vivid) pod kątem oceny tych samych parametrów, które są brane pod uwagę w trakcie zabiegu przed uwolnieniem zapinki, tj. redukcji MR, stabilności położenia zapinek oraz wysokości MMG. Za kryteria skutecznego zabiegu uznano implantację zapinki bez powikłań okołozabiegowych (odpięcie zapinki, perforacja płatka, zerwanie struny ścięgnistej) z równoczesną redukcją niedomykalności do stopnia  $\leq 2+$ . Po wypisie zaplanowano u pacjentów kontrolną wizytę w ciągu 30 dni od zabiegu. Dane pochodzące z obserwacji wewnątrzszpitalnej oraz dane kliniczne uzyskane podczas wizyty kontrolnej, zostały porównane w obrębie 2 grup pacjentów: grupa 1 (n=26) oraz grupa 2 (n=27), w następujących po sobie okresach 2012-2016 (grupa 1) i 2017 (grupa 2).

Analiza statystyczna przeprowadzona w oparciu o dwie grupy (grupa 1 i 2) uwzględnia: średnią oraz odchylenie standardowe dla danych ciągłych, a także test *t*-Studenta (przy rozkładzie normalnym) oraz test U Manna-Whitneya (przy braku rozkładu normalnego). Z kolei test chi-kwadrat został wykorzystany do analizy zmiennych kategoriycznych.



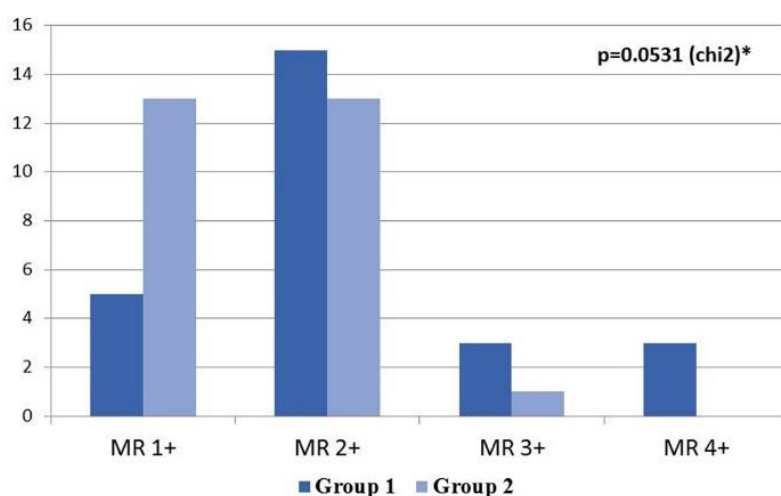
## Wyniki

Zapinka MitraClip została implantowana u 53 kolejnych chorych w okresie od maja 2012 r. do grudnia 2017 r., z czego 43 osoby stanowili mężczyźni, a średnia wieku dla całej grupy wyniosła  $67.8 \pm 7.2$  lat. Znacząca większość pacjentów (87%) została sklasyfikowana w oparciu o skalę NYHA jako czynnościowa klasa III lub IV. Średnia wartość frakcji wyrzutowa lewej komory wynosiła  $28\% \pm 9\%$ . Ponadto, u większości pacjentów występowało nadciśnienie płucne, ze średnią wartością skurczowego ciśnienia w tętnicy płucnej na poziomie  $52 \pm 14$  mmHg.

W okresie pierwszych 4 lat (2012-2016) zostało przeprowadzonych 26 zabiegów implantacji zapinki MitraClip, odpowiednio każdego roku: 4, 4, 6, 6 i 6 (grupa 1, n=26). Procedury odbywały się w miesiącach listopad-grudzień, po czym następował okres, gdy zespół nie wykonywał zabiegów. Sytuacja ta była zdeterminowana ograniczonym przydziałem funduszy przez płatnika (program POLKARD Ministerstwa Zdrowia). W roku 2017 liczba implantacji znacząco wzrosła (grupa 2, n=27) w związku ze zmianą finansowania (koszyk procedur NFZ) i były one wykonywane w bardziej regularnych i krótszych przerwach (od lutego do grudnia wykonywano każdego miesiąca od 1 do 4 procedur). Charakterystyka demograficzna i profil kliniczny w obydwu grupach były bardzo zbliżone, za wyjątkiem niższej frakcji wyrzutowej w grupie 2 ( $25\% \pm 10\%$  vs.  $31\% \pm 7\%$ ;  $p = 0.03$ ). Całkowita śmiertelność w okresie 30 dniowym wyniosła w obydwu grupach 5,6% i dotyczyła jednego pacjenta z grupy 1 oraz dwóch pacjentów z grupy 2; ( $p = 0.6$ ). U pacjenta z grupy 1 zgon nastąpił w wyniku bezpośrednich komplikacji śródzabiegowych związanych z zapinką MitraClip (uszkodzenie płata zastawki), z kolei w grupie 2 stwierdzono 2 zgony spowodowane nasileniem objawów niewydolności serca w jednym przypadku oraz nagłym zgonem sercowym w drugim. Ponadto, dwóch chorych z grupy 1 wymagało chirurgicznej wymiany zastawki

mitralnej, z czego jeden zabieg odbył się w trybie pilnym (2 dni po procedurze z użyciem MitraClipa) z powodu uszkodzenia płotka. Powikłanie w postaci odczepienia zapinki z jednego płotka wystąpiło u dwóch pacjentów w każdej z analizowanych grup. Natomiast w obydwu grupach, w okresie 30 dni po interwencji znalazło się 16 chorych z objawami niewydolności serca wg klasy NYHA III lub IV, dla porównania, przed zabiegiem liczba ta wynosiła 46, ( $p < 0.001$ ). Niemniej jednak, w tym samym okresie 30 dni, liczba chorych w klasie czynnościowej NYHA  $\geq 2$  była zbliżona w grupie 1 i 2 (10 vs. 6;  $p = 0.6$ ). Całkowity czas zabiegu i całkowity czas fluoroskopii były znacząco krótsze w grupie 2 ( $166 \pm 62.5$  min vs.  $106.3 \pm 44.9$  min;  $p = 0.0002$  oraz  $61.5 \pm 25.1$  min vs.  $41.0 \pm 18.9$  min;  $p = 0.0014$ , odpowiednio w grupach 1 i 2). Z kolei liczba implantowanych zapinek MitraClip była zbliżona w obydwu grupach ( $1.8 \pm 0.6$  vs.  $1.9 \pm 0.5$ ;  $p = 0.8$ ). Pozabiegowa rezydualna niedomykalność mitralna była mniejsza w grupie 2 (Ryc. 1).

Procedura zakończona sukcesem, zdefiniowanym jako zmniejszenie niedomykalności zastawki mitralnej do stopnia  $\leq 2+$  została osiągnięta u 77% pacjentów z grupy 1 oraz u 96% z grupy 2 ( $p = 0.039$ ).



**Ryc. 1.** Pozabiegowa rezydualna niedomykalność zastawki mitralnej.

## **Wnioski**

1. Krzywa uczenia w znaczący sposób wpływa na czas trwania zabiegu i bezpośrednią, definiowaną echokardiograficznie skuteczność procedury MitraClip u pacjentów wysokiego ryzyka z niedomykalnością typu wtórnego.
2. Krzywa uczenia nie ma istotnego wpływu na ryzyko powikłań okołozabiegowych, a terapię z wykorzystaniem zapinki MitraClip można uznać za stosunkowo bezpieczną.
3. Wczesne (trzydziestodniowe) wyniki kliniczne są korzystne w obydwu badanych grupach i pokazują, iż terapia z użyciem zapinki MitraClip istotnie wpływa na poprawę objawów klinicznych niewydolności serca.

## CZĘŚĆ 2

### Metodyka

Praca obejmuje retrospektywny rejestr procedur implantacji zapinki MitraClip u 100 pacjentów z trzech polskich ośrodków: Instytutu Kardiologii w Warszawie, Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku oraz Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Analizowane zdarzenia kliniczne związane z występowaniem skrzeplin obejmowały: niedokrwienny udar mózgu, przemijające niedokrwienie mózgu (TIA) oraz krwotok śródmózgowy zdefiniowane w oparciu o wytyczne AHA/ASA [19], jak również zawał serca według wytycznych ESC, ACC, AHA, WHF [20, 21]. Kwalifikacja do wszystkich zabiegów oraz obrazowanie śródzabiegowe odbywały się pod kontrolą echokardiografii przezprzełykowej (TEE), rejestrowane za pomocą aparatu firmy GE, Vivid E95 oraz Philips, Epiq CVx. Na etapie planowania i przygotowania do zabiegu wstrzymano podawanie doustnych leków przeciwkrzepliwych oraz leków z grupy NOAC utrzymując  $INR < 1.5$  u wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej warfarynę lub acenokumarol. Po nakłuciu przegrody międzyprzedsionkowej była podawana heparyna w bolusie (100 U/kg) aby uzyskać aktywowany czas krzepnięcia (ACT) powyżej 250 s, który był monitorowany co 30 minut i w razie konieczności podawano kolejne dawki heparyny tak, aby utrzymywać wartość  $ACT > 250$  s. Jako skrzeplinę definiowano strukturę związaną z igłą lub koszulką transseptalną, lub koszulką doprowadzającą zapinkę MitraClip, lub z samą zapinką MitraClip.

Przeprowadzona analiza statystyczna uwzględnia: średnią oraz odchylenie standardowe dla danych ciągłych, a także test *t*-Studenta (przy rozkładzie normalnym) oraz test U Manna-Whitneya (przy braku rozkładu normalnego). Z kolei test chi-kwadrat i Fishera został wykorzystany do analizy zmiennych kategoriowych.

## Wyniki

Analizowane zabiegi wszczepienia zapinki MitraClip odbyły się od maja 2012 r. do kwietnia 2019 r. i objęły grupę 100 kolejnych pacjentów, wśród których 81 stanowili mężczyźni,

a średnia wieku dla wszystkich chorych wynosiła 67.8 lat. Większość zabiegów (87) wykonał ten sam operator, który był także obecny podczas wszystkich pozostałych procedur jako proktor - obserwator. Autor rozprawy doktorskiej był obecny podczas 92 zabiegów. Skrzeplina została zarejestrowana u 9 pacjentów (9%) z podobną częstotliwością

u pierwszej i drugiej połowy chorych (10% vs. 8%,  $p=0.8$ ). Pojawienie się skrzepliny zostało zarejestrowane na koszulce transseptalnej u 6 chorych, z kolei u 3 chorych była ona obecna na koszulce (2) lub zapince (1) systemu MitraClip. Pacjenci, u których doszło do powstania śródzabiegowej skrzepliny mieli niższą frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF, 23% vs. 30%;  $p=0.03$ ), tendencję do wyższego ciśnienia skurczowego w tętnicy płucnej (PASP, 61 mmHg vs. 52 mmHg;  $p=0.09$ ) oraz obserwowano trend w kierunku częstszego występowania u nich objawów prawokomorowej niewydolności serca (78% vs. 42%;  $p=0.07$ ). Z grupy 100 chorych 73 osoby przyjmowały doustne leki przeciwkrzepliwe (OAC), z czego 46 otrzymywało leki z grupy antagonistów witaminy K. Częstość występowania skrzeplin była zbliżona w grupie pacjentów z przerwana przed zabiegiem terapią OAC i grupie bez leczenia OAC (6 (8.2%) vs 3 (11.1%);  $p=0.7$ ).

Obecność skrzepliny zaobserwowano w prawym przedsionku u 2 pacjentów na koszulce transseptalnej, która została następnie wyjęta i przepłukana, a zabiegi były kontynuowane bez dalszych komplikacji. U 4 pacjentów skrzeplina była wykryta w lewym przedsionku na koszulce transseptalnej, gdzie natychmiast podjęto decyzję

o podaniu heparyny w bolusie (100 U/kg). Skrzepliny były obserwowane za pomocą TEE i u każdego pacjenta znikwały po upływie kilku minut, a zabieg był kontynuowany. U 3 pacjentów skrzeplina była wykryta na systemie MitraClip, gdzie również podano heparynę w bolusie 5000U pomimo zmierzonego wcześniej ACT na poziomie >250 s (odpowiednio: 253 s, 291 s, 283). Po upływie kilku minut i obserwacji pod kontrolą TEE skrzepliny znikwały, a zabieg był kontynuowany.

Z grupy 100 pacjentów z wszczepioną zapinką MitraClip 6 zmarło w trakcie hospitalizacji po zabiegu (2 spośród 9 ze skrzepliną, 4 spośród 91 bez skrzepliny; p=0.09). W całej badanej populacji nie wystąpił udar niedokrwienny, przemijające niedokrwienie mózgu (TIA) oraz inne zdarzenia niepożądane związane z obecnością skrzepliny.

Wczesne wyniki oraz częstość występowania komplikacji w grupie pacjentów ze skrzepliną oraz bez skrzepliny przedstawia Tabela nr 1.

		Pacjenci ze skrzepliną (n=91)	Pacjenci bez skrzepliny (n=91)	Wartość p
Liczba implantowanych zapinek		1.9 (0.3)	2.0 (0.6)	0.6
Rezydualna niedomykalność zastawki mitralnej po implantacji zapinki, n (%)	MR 1+	4 (44)	33 (36)	-
	MR 2+	5(56)	47 (52)	-
	MR 3+	0	7 (8)	-
	MR 4+	0	3 (4)	0.8
Komplikacje w trakcie hospitalizacji, n (%)	Zgon, n (%)	2 (22.2)	4 (4.3)	0.09
	Udar niedokrwienny mózgu	0	0	>0.95
	Krwotok śródmózgowy*	0	1 (1.1)	>0.95
	Zawał serca	0	0	>0.95
	Wysiłek w worku osierdziowym**	0	1 (1.1)	>0.95

\* Krwotok śródmózgowy wystąpił w 4 dniu po zabiegu u pacjenta na podwójnej terapii przeciwplatekowej i doustnych lekach przeciwkrzepliwych. Pacjent zmarł w szpitalu.

\*\* Wysiłek w worku osierdziowym wystąpił 4 godziny po udanym zabiegu i wymagał otwarcia klatki piersiowej, jednakże miejsce krwawienia nie zostało znalezione. Pacjent został wypisany ze szpitala 7 dni po zabiegu.

**Tabela 1.** Wczesne wyniki zabiegu oraz komplikacje po implantacji zapinki MitraClip w trakcie hospitalizacji.

## **Wnioski**

1. Śródzabiegowe pojawienie się skrzepliny podczas zabiegów wszczepiania zapinki MitraClip było stosunkowo częste, szczególnie u pacjentów z niską frakcją wyrzutową, jednakże nie powodowało widocznych bezpośrednio w okresie okołozabiegowym poważnych następstw klinicznych.
2. Optymalne leczenie pacjentów, u których pojawia się skrzeplina podczas implantacji zapinki MitraClip nie jest usystematyzowane. W opisanej pracy skuteczne było intensyfikowanie leczenia przeciwzakrzepowego.

## **Bibliografia**

1. Jankowski P, Zasady profilaktyki chorób układu krążenia w 2018 roku. *Kardiol. Inwazyjna* 2017; 12 (6), 42–48.
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, I współ. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23(11): NP1–NP96, bibliogr. DOI: 10.1177/2047487316653709.
3. Podlesnikar T, Delgado V, Bax JJ. Imaging of Valvular Heart Disease in Heart Failure. *Cardiac Failure Review.* 2018; 4(2): 78-86, bibliogr. DOI: 10.15420/cfr.2018.16.1.
4. Nkomo VT , Gardin JM, Skelton TN, i współ. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet.* 2006; 368:1005-1011, bibliogr. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69208-8.
5. Iung B, Vahanian A, Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can J Cardiol.* 2014, 30(9):962-70, bibliogr. DOI: 0.1016/j.cjca.2014.03.022.
6. Baumgartner H, Falk V, Bax J.J, i współ. (The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of Valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017. 38(36):2739-2791, bibliogr. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391.



7. Nishimura RA, Otto C. 2014 ACC/AHA valve guidelines: earlier intervention for chronic mitral regurgitation. *Heart*. 2014; 100(12):905-7, bibliogr. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305834.
8. Velazquez EJ, Samad Z, Al-Khalidi HR, i współ. The MitraClip and survival in patients with mitral regurgitation at high risk for surgery: A propensity-matched comparison. *Am Heart J*. 2015. 170(5):1050-1059.e3, bibliogr. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.08.004.
9. Feldman T, Foster E, Glower D, i współ. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2011; 364(15): 1395–1406, bibliogr. DOI: 10.1056/nejmoa1009355.
10. Franzen O, Baldus S, Rudolph V, i współ. Acute outcomes of MitraClip therapy for mitral regurgitation in high-surgical-risk patients: emphasis on adverse valve morphology and severe left ventricular dysfunction. *Eur Heart J*. 2010; 31(11): 1373–1381, bibliogr. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq050.
11. Data on file at Abbott, September 1, 2020.
12. Obadia J, Messika-Zeitoun D, Leurent G, i współ. MITRA-FR Investigators. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2018 Aug 27, bibliogr. DOI: 10.1056/NEJMoa1805374.
13. Stone G, Lindenfeld J, Abraham W, i współ. COAPT Investigators. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018 Sep 23, bibliogr. DOI: 10.1056/NEJMoa1806640.
14. Schillinger W, Athanasiou T, Weicken N, i współ. Impact of the learning curve on outcomes after percutaneous mitral valve repair with MitraClip and lessons learned after the first 75 consecutive patients. *Eur J Heart Fail*. 2011 Dec;13(12):1331-9, bibliogr. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr141.

15. Eleid M, Reeder G, Malouf J, i współ. The Learning Curve for Transcatheter Mitral Valve Repair With MitraClip. *J Interv Cardiol.* 2016 Oct;29(5):539-545, bibliogr. DOI: 10.1111/joic.12326.
16. Ledwoch J, Franke J, Baldus S, Schillinger W, i współ. Impact of the learning curve on outcome after transcatheter mitral valve repair: results from the German Mitral Valve Registry. *Clin Res Cardiol.* 2014 Nov;103(11):930-7, bibliogr. DOI: 10.1007/s00392-014-0734-y.
17. Kłapyta A, Pregowski J, Chmielak Z, i współ. The role of learning curve in very high risk patients treated with the MitraClip device for functional mitral regurgitation. The single center experience. *Kardiol Pol* 2018; 76,11: 1564-1566, bibliogr. DOI: 10.5603/KP.a2018.0192.
18. Pręgowski J, Kłapyta A, Chmielak Z, i współ. Incidence, clinical correlates, timing of occurrence, and consequences of acute thrombus formation in patients undergoing the MitraClip. *Kardiol Pol.* 2019; bibliogr. DOI: 10.33963/KP.15056
19. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, i współ. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013; 44:2064-2089
20. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, i współ. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of

Cardiology(ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018; 138: e618-e651, bibliogr. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038.

21. Vemulapalli S, Lippmann SJ, Krucoff M, i współ. Cardiovascular events and hospital resource utilization pre- and post-transcatheter mitral valve repair in high-surgical risk patients. *Am Heart J*. 2017; 189: 146– 157, bibliogr. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.04.012.