

## OPONENTSKÝ POSUDOK

**na habilitačnú prácu MUDr. S. Mišíkovej PhD, MPH, odbornej asistentky I. kardiologickej kliniky UPJŠ LF a VÚSCh, a.s. v Košiciach – potrebný k návrhu na udelenie vedecko-pedagogického titulu docent (habilitačné/inauguračné konania, Vnútorné choroby)**

**Práca: Katerizačný uzáver uška ľavej predsieni, Košice, 2021**

\* **Publikácie:** spolu 181, < 5 r (59, 33%), 5-10 r (62, 34%) a > 10 r (59, 33%), vlastná práca v BLL (2020, prvá autorka)

\* **Protokol o kontrole originality** (práca autorky: 3.14%)

\* **Prehľadová časť:**

1/ Úvod a cieľ práce (str. 13-14)

Venuje sa predsieňovej fibrilácii (PF), jej kardio-embolickým dôsledkom, ale hlavne ako im predísť – a to nefarmakologickou prevenciou (využitím perkutánnych katetrizačných uzáverov – zhodnotiť ich benefit a riziko – jednak v publikačnej oblasti ale i vlastnými skúsenosťami na súbore pacientov).

2/ Anatomia a funkcia uška ľavej predsieni (LP) (str. 15-40)

- zložitá štruktúra, miesto prítomnosti trombov pri FP (> 90%), „letálna štruktúra“ ľavej predsieni

- podrobne a zrozumiteľne opísaná anatomia i funkcia uška LP, pekná obrazová dokumentácia s popisom

3/ Uško ľavej predsieni a riziko vzniku trombov (str. 41-52)

- prevalencia cievnej mozgovej príhody (CMP) je rôzna podľa charakteru morfológie uška LP: stúpa od „kuracieho krídla – po karfiol“ (typy morfológie, od hazard ratio 0.2 po 2.0, t.j. 10-násobne riziko CMP stúpa)

- nie je ľahké hodnotiť v klinickej praxi morfológiu uška LP

- pekná obrazová dokumentácia

- pato-mechanizmy vzniku trombov (komplexný prístup): stáza krvi, hyperkoagulačný stav, endotelová dysfunkcia (obr. 23, str. 52)

#### 4/ Zobrazovacie metódy (str. 53-61)

- úspešný uzáver uška vyžaduje dobré poznanie jeho anatómie

- pekne popísané s obrazovou dokumentáciou (transezofágová echokg; multidetektorová CT, aj 3D TEE a CT; magnetická rezonancia)

#### 5/ Indikácie ku katetrizačnému uzáveru uška ľavej predsene (str. 62-66)

- FP postihuje asi 5% pacientov bez antikoagulačnej liečby vznikom kardio-embolickej CMP (býva 3. príčinou úmrtí)

- len asi 10% embolizácií z LP pri FP má pôvod mimo uška LP (preto uzáver uška väčšinou chráni pred týmito CMP)

- odporúčania ESC (r 2020) pre uzáver uška LP: trieda IIb, dôkazy B

- dôležité poznanie: obr. 29 (str. 66)

~ ak pacient užíva antikoagulačnú liečbu (a nemá výrazné riziko krvácania), tak nie je alternatívou uzáver uška LP

~ uzáver je alternatívou liečby (prevencie CMP) ak je antikoagulačná liečba riziková ev. KI

~ nespolupracujúci pacient (osobne sa domnievam, že je i pre uzáver „menej vhodný?“)

~ pacienti s recidivujúcou CMP i pri antikoagulačnej liečbe (ale treba klinicky vyšetriť „v čom bol problém“)

#### 6/ Typy uzáverov uška ľavej predsene (str. 67-87)

- jednoducho (ho) zaviesť

- oddeliť uško od cirkulácie v LP

- popis typov: PLAATO, Watchman, Amplatzer Cardiac Plug, iné (Lariat, Lambre, Wave Crest)

~ ako uzávieru uška, skúsenosti (štúdie, registre) v oblasti účinnosti i bezpečnosti

~ Watchman (graf 10, str. 75, tab. 11, str. 76, graf 13, str. 78)

- rozprava o výbere vhodného endokardového uzáveru (bezpečná transseptálna punkcia, vhodná anatómia uška LP, možnosť prechodnej antikoagulačnej liečby)

7/ Účinnosť a bezpečnosť katetrizačného uzáveru uška ľavej predsieni (str. 88-104)

- definícia úspešného zavedenia uzáveru (str. 13, str. 88)

- komplikácie: včasné a periprocedurálne, vaskulárne, transseptálna punkcia, perikardiálny výpotok/tamponáda, embolizácia uzáveru, CMP, vzduchová embólia. Stručne a jasne napísané.

- patofyziológia hojenia (experimenty na psoch)

- reziduálny tok krvi okolo uzáveru (preto potreba antikoagulačnej liečby po zákroku), údaje zo štúdií, je to zložitá problematika

- antitrombotická liečba po zavedení uzáveru (individualizovaný prístup, vyvážiť riziko krvácania či trombózy v mieste uzáveru) (obr. 44, str. 100)

- trombus na uzávere (závažná komplikácia, lebo je 4-násobne zvýšené riziko CMP), závisí od aktuálnej antiagregačnej liečby a rozhodnutie o liečbe je neľahké (skúsenosti a individualizovane k situácii pristupovať)

- neskoré komplikácie (periprocedurálne, včasné do 7 dní a neskoré po 7 dní od výkonu), rozbor jasne popísaný ale prevencia/liečba sú neľahké

\* **Súbor (vlastný) pacientov** (str. 105-142)

- Košické pracovisko (VÚSCH, a.s.) vykonáva 5 rokov katetrizačný uzáver uška LP (1 pacient: 2 krát) typom ACP –Amulet (u nás len tento typ je kategorizovaný), treba k tomu team lekárov (arytmológ, intervenčný kardiológ, echokg špecialista), ktorý o indikácii rozhodoval, 49 pacientov (mali kontraindikáciu k dlhodobej antikoagulačnej liečbe alebo vysoké riziko pri tejto liečbe krváčať a mali aj vysoké trombo-embolické riziko s CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> - VASc skóre  $\geq 2.0$ ).

- Podrobne popísané: pracovisko kde sa výkon realizoval, ako sa pacient pripravil a ako sa výkon realizoval (dobrá obrazová dokumentácia), pomocou transezofageálneho echokg vyšetrenia (5 kritérií – dole na str. 112) hodnotili

správnosť umiestnenia uzáveru uška ĽP, po výkone boli pacienti presunutí na JIS (monitorovanie vitálnych funkcií), následný deň kontrola stavu a uzáveru (echokg, rtg hurdníka, 2 dni LMWH a ptepusení boli s duálnou antiagregačnou liečbou na 3 deň od výkonu), ambulantné kontroly po 3 mesiacoch (aj transezofagiálne echokg vyšetrenie), u niektorých pokračovali s antikoagulačnou liečbou.

- Štatistika údajov (výsledkov): (1) miera úspešnosti zavedenia uzáveru - % z počtu pacientov, ktorí sa zákroku podrobili, (2) hodnotili (lineárne) asociácie tam, kde boli spojité premenené, štatisticky významné, ak  $p < 0.05$ )

- Výsledky

~ 6/2015 -2/2020 (49 pacientov, 50 výkonov)

~ 21 pac. (ženy) a 28 pac. (muži)

~ všetci FP, priemerný vek 72.1 r, priemerná hodnota  $CHA_2DS_2$  -VAsC skóre 4.1 (medián: 4.0), vysoké riziko krvácajúcich komplikácií (HASBLED skóre 3.3, medián 3.0): anamnéza závažného krvácania (70%), KI OAC (20%), sekundárna prevencia CMP (10%) – tab. 17

~ echokg: EF (53%), diameter ĽP (45 mm), TEE (väčšina tvar karfiolu u ĽP a tiež veterného rukáva, niektorí tvar kaktusu) (tab. 18)

~ u 46 pac. úspešný uzáver v 1. procedúre, u 1 pac. komplikácie (2. procedúra s úspechom), neúspech u 2 pacientov (typ morfológie uška bol nevhodný)

~ komplikácie: pri procedúre sfornovanie trombu na zavádzači, 1 pac. po 7 dňoch mal ICH (pri duálnej antiagregačnej liečbe), 1 pac. (polymorbídny) potreboval dialýzy a neskôr pre 3C koronárne ochorenie aj operáciu – neskôr exitoval. Neboli prítomné CMP/perif. embolizácie

~ exitovalo spolu 8 pacientov (16%): u 3 pacientov malignita, 1 pacient po operácii koronárnych ciev, u 3 sme príčinu nezistili, 1 polymorbídny pacient exitoval na ne-KV ochorenie (Tab. 20A, 20B)

~ antiagregačná duálna liečba: 3 mesiace po výkone (ak uzáver dobre umiestnený bez trombov a leaku – tak stačila monoterapia), v prípade sekundárnej prevencie NOAK

- Diskusia: 10 strán (komentuje vlastné výsledky so skúsenosťami iných autorov)

~ ESC odporúčania: perkutánny uzáver uška ĽP možno zvážiť na prevenciu CMP u pacientov s PF a KI na dlhodobú liečbu OAC (tr. IIb a dôkazy B)

~ mali starších pacientov (vysoké riziko trombo-embolické i hemoragické), vysoká úspešnosť zavedenia uzáveru (96%)

- Záver: cieľom práce „prínos katetrizačného uzáveru uška ĽP u pacientov s FP a vysokým rizikom trombo-embolických komplikácií“ – v našom centre

~ neboli závažné periprocedurálne komplikácie, nebola následne potrebná chirurgická revízia

~ v sledovanom období nevznikla CMP/ systémová embolizácia

~ zákrok nie je náhradou antikoagulačnej liečby

### **Otázky:**

1. Indikáciou zákroku boli problémy s orálnou antikoagulačnou liečbou (OAC) u pacienta, ale u niektorých sa v OAC pokračovalo. Ukončila sa neskôr táto liečba ? Ostali niektorí naďalej po zákroku na OAC ? Čo bola hlavná (častá?) príčina potreby pokračovať v OAC ?
2. Aká „proporcia“ (%) pacientov s PF sa v klinickej praxi hodí pre tento spôsob prevencie kardio-embolických príhod ?
3. Aké informácie z prebiehajúcich klinických štúdií v tejto oblasti očakávate, ktoré by vylepšili výber pacientov i vlastný výkon uzáveru u týchto potenciálnych pacientov ?
4. Aká je úloha arytmológa v tejto oblasti – vybrať správneho pacienta, vykonať výkon uzáveru, kontrolovať pacienta po výkone. Alebo vlastný výkon robí invazívny kardiológ a ostatné patrí arytmológovi pričom echokardiografista monitoruje pacienta pred i po výkone podľa klinických potrieb na požiadanie arytmológa (event. i invazívneho kardiológa) ?

## \* **Zhodnotenie**

Pani kolegyňa, primárka MUDr. S. Mišíková, PhD, MPH sa venovala v habilitačnej práci „katetrizačnému uzáveru uška ľavej predsieň“ v prevencii CMP a systémovej embolizácii chorých s PF a kontraindikáciami dlhodobej orálnej antikoagulačnej liečby. ESC Odporúčania túto liečbu indikujú v indikačnej triede II b. a s úrovňou dôkazov B.

Mali súbor 49 pacientov, starších pacientov a zaviedli na vlastnom pracovisku (v dobrom spolupracujúcom teame: arytmológ, invazívny kardiológ, echokardiografista) túto liečebnú metódu. Získali cenné skúsenosti, dávali pozor na výber pacientov, boli pozorní pri výkone, následne podrobne pacientov monitorovali a sledovali.

Osobne sa domnievam, že primárka S. Mišíková splnila moje predstavy kvalitnej habilitačnej práce a prispela i k zveľadeniu kardiológie na LF i vo VÚSCHu. Iste to však výkonmi na sále, výberom pacientov a ich sledovaním nebolo ľahké. Len tak však môžeme v medicíne napredovať. Gratulujem autorke i teamu expertov (lekárov, sestier) za tento výkon a jeho zavedenie do klinickej praxe v Košiciach.

Odporúčam preto túto habilitačnú prácu **MUDr. S. Mišíkovej PhD, MPH** prijať v predloženej forme ako podklad pre udelenie vedecko-pedagogického titulu docent v odbore habilitačného a inauguračného konania Vnútorne choroby v súlade s Vyhláškou MŠVVŠ SR č 246/2019 Z. z. o postupe získavania vedecko pedagogických titulov docent a profesor.

**Prof. MUDr. Ján Murín, CSc.**

**I. interná klinika LFUK Bratislava**

**oponent habilitačnej práce**

V Bratislave, 7 júna 2021