Załącznik nr 2 do wniosku o przeprowadzenie przewodu habilitacyjnego dr n. med. Ireneusza Jedlińskiego

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

AUTOREFERAT

dr n. med. Ireneusz Jedliński

Poznań, 2019

SPIS TREŚCI **Strona**

1. Imię i nazwisko:.....3
2. Posiadane dyplomy oraz stopnie naukowe.....3
3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu i przebiegu pracy zawodowej.....3
3.1. Zatrudnienie.....3
3.2. Przebieg pracy zawodowej.....4
4. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.)....4
4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego.....4
4.2. Omówienie osiągnięcia naukowego.....4
a) Wstęp.....4
b) Omówienie.....12
c) Wnioski.....22
d) Piśmiennictwo.....23

1. Imię i nazwisko: Ireneusz Jedliński

2. Posiadane dyplomy oraz stopnie naukowe:

- dr nauk medycznych: 10.2004, uchwalony 12.2004

Tytuł oryginału: **„Wpływ leczenia bisoprololem na funkcję rozkurczową lewej komory oraz rezerwę przepływu wieńcowego u chorych z różnym stopniem zaawansowania klinicznego pierwotnej kardiomiopatii rozstrzeniowej „**
Wersja ang. tytułu: ***Effect of bisoprolol therapy on left ventricular diastolic function and coronary flow reserve in patients with different level of clinical progression of primary dilated cardiomyopathy. Doctoral dissertation.***

W II Klinice Kardiologii Katedry Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Promotor: Prof. U.M. Kajetan Poprawski

Recenzenci: Prof. dr hab. med. Maria Krzemińska Pakuła-UW w Łodzi

Dr hab. med. Andrzej Szyszka- UM Poznań

- 1995 r. -uzyskanie dyplomu lekarza medycyna na wydziale lekarskim Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
- 1998 r. - uzyskanie specjalizacji z chorób wewnętrznych I^0
- 2002 r. - uzyskanie specjalizacji z chorób wewnętrznych II^0
- 2005 r. - uzyskanie specjalizacji z kardiologii

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu:

3.1. Zatrudnienie

1995 – 1996 r. – staż podyplomowy

Przebieg stażu podyplomowego:

- doskonaliłem umiejętności w zakresie echokardiografii w tym echokardiografii przezprzełykowej oraz obciążeniowej
- uczestniczyłem w międzynarodowych programach naukowych: INJECT, PARAGON A oraz programach naukowych z zakresu echokardiografii.

1995.09. - Egzamin z kardiologii w języku angielskim na Studia Doktoranckie

1996.09 - Ukończenie I roku na Studiach Doktoranckich w II Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu oraz stażu podyplomowego.

1996 – 2001 r. – Etat nauczyciela akademickiego w II Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

2001 – nadal – Odział Kardiologii oraz Pracownia Inwazyjnej Diagnostyki Chorób Seca i Naczyń Wielospecjalistycznego Szpitala im. Józefa Strusia w Poznaniu.

3.2. Przebieg pracy zawodowej:

1996 r. – Asystent w II Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu,

2000 r. – Miesięczny pobyt w Klinice Kardiologii Uniwersytetu w Kiel (RFN)- stypendium naukowe.

2001 r. – Kierownik Pracowni Nieinwazyjnej Diagnostyki Chorób Serca i Naczyń Szpitalu im. Józefa Strusia w Poznaniu,

2002 r. – nadal - starszy asystent w Oddziale Kardiologii oraz konsultant w Pracowni Chorób Serca i Naczyń Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. Józefa Strusia w Poznaniu.

4. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.):

4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego: Monografia- Ireneusz Jedliński

„OCENA ODLEGŁYCH WYNIKÓW PRZEZCEWNIKOWEGO ZAMKNIĘCIA PRZETRWAŁEGO OTWORU OWALNEGO ZA POMOCĄ ZAPINKI AMPLATZA U CHORYCH PO KRYPTOGENNYM NIEDOKRWIENNYM UDARZE MÓZGU. PORÓWNANIE CHORYCH MŁODSZYCH I STARSZYCH" – ISBN 978-83-7597-358-7

Redaktor wydawniczy:

1. dr hab. n. med. Kajetan Poprawski prof. UM
2. dr hab. n. med. Andrzej Minczykowski

4.2. Omówienie osiągnięcia naukowego:

a) Wprowadzenie:

Przetrwały otwór (kanał) owalny (*patent foramen ovale,* PFO) występuje często w populacji ogólnej. Uważa się, że u 25% ludzi nie dochodzi do samozamknięcia, drożnego w warunkach płodowych, połączenia międzyprzedsionkowego [1]. W czasie echokardiograficznych badań przezprzełykowych (TEE) wykrywany jest u 1 na 4 badane osoby [2, 3]. W warunkach prawidłowych wyższe ciśnienie w lewym (LP) niż w prawym przedsionku (PP) dociska „łatkę" („wentyl") PFO do przegrody międzyprzedsionkowej (IAS) i zamyka otwór. Jednak w sytuacjach prowadzących do wzrostu ciśnienia w PP (kaszel, kichanie, zwiększenie tłoczni brzusznej w czasie defekacji, nadciśnienie płucne) PFO otwiera się, co prowadzić może do odwrócenia przecieku i przedostania się materiału zatorowego do obwodowego układu tętniczego. W warunkach prawidłowej homeostazy materiał zatorowy spływający z układu żylnego do PP zastaje rozpuszczony w naczyniach krążenia płucnego przez mechanizmy fizjologicznej fibrynolizy. Pominięcie krążenia płucnego przez skrzepliny przedostające się do LP przez PFO powodują zatory skrzyżowane prowadzące do niedrożności tętnic, co skutkuje wystąpieniem udaru mózgu, zawału serca, niedrożności tętnic kończyn i innych.

Przebyte incydenty zatorowości skrzyżowanej, a w szczególności udarów mózgu, mają istotne znaczenie ekonomiczne. Wielomiesięczna rehabilitacja oraz niezdolność do pracy często wykluczają takie osoby z życia zawodowego [4]. Dlatego istotne znaczenie ma wyeliminowanie czynnika odpowiedzialnego za nawroty kolejnych incydentów niedokrwiennych, mogących spowodować większe,

nieodwracalne zmiany w tkance mózgowej. Do niedawna w prewencji wtórnej stosowana była wyłącznie farmakoterapia (leki przeciwpłytkowe, doustne leki przeciwkrzepliwe, intensywne leczenie przeciwmiażdżycowe oraz preparaty poprawiające przepływ przez naczynia tętnicze). Jednak, jak się okazało, sama farmakoterapia nie zawsze zabezpieczała chorych przed wystąpieniem ponownego incydentu neurologicznego (TIA, udar niedokrwienny). Doprowadziło to do wypróbowania metody inwazyjnej - zamknięcia kanału PFO - która uniemożliwiałaby przechodzenie materiału zatorowego do jam lewego serca, a tym samym zabezpieczałaby przed zatorami skrzyżowanymi [5].

Początkowo wyniki badań klinicznych oraz metaanaliz niejednoznacznie wskazują na korzyści w prewencji wtórnej zatorowości skrzyżowanej (udar, TIA, zatorowość obwodowa) u chorych poddanych zamknięciu PFO, w porównaniu z chorymi leczonymi wyłącznie farmakologicznie [6, 7]. Prawdopodobnie różnice w ocenie obu metod leczenia związane są z nieidealnym doborem kandydatów zakwalifikowanych za zabiegu zamknięcia PFO. Wydaje się, że jednym z istotnych czynników determinujących skuteczność zabiegu jest wiek pacjenta po przebytym incydencie niedokrwiennym.

W 2005 r. Pinto zaproponował standaryzację wskazań do wykonania TEE z dożylnym podaniem kontrastu. Wskazał on na konieczność wykonywania tego badania szczególnie u młodych osób po przebytym niedokrwiennym udarze mózgu [8].

Na podstawie wielu obserwacji klinicznych stwierdzono częstsze występowanie PFO u chorych po udarze mózgu w młodszym wieku. Wśród chorych przed 55 r. ż., którzy przebyli niedokrwienny udar mózgu, częstość występowania PFO szacuje się na ok. 55% [9-12]. Już w pracy Handke i wsp. z 1997 r. stwierdzono częstsze występowanie kryptogennego udaru niedokrwiennego mózgu u chorych < 55 r. ż., szczególnie przy skojarzeniu PFO z tętniakiem przegrody międzyprzedsionkowej (ASA, atrial septal aneurysm) [5].

Pierwsze doniesienia sugerujące związek PFO z występowaniem udarów niedokrwiennych mózgu pojawiły się w latach 80-tych ubiegłego stulecia. Początkowo były to opisy pojedynczych przypadków lub badania przeprowadzone na niewielkiej liczbie chorych. W 1988 r. Lechat i wsp. opublikowali wyniki badania przeprowadzonego na 60 pacjentach, w którym wykazali częstsze występowanie udarów u pacjentów z PFO poniżej 55 r. ż. [13]. W późniejszych projektach badawczych zaczęto zwracać uwagę na inne cechy anatomicznie IAS oraz PFO determinujące częstość występowania zdarzeń neurologicznych. Jedną z pierwszych prac wskazujących na wpływ obecności ASA na występowanie udaru niedokrwiennego u chorych z PFO poniżej 55 r. ż. opublikowali Cabanes i wsp [14]. Do podobnych wniosków doszli Mas i wsp. stwierdzając częstsze występowanie zdarzeń neurologicznych u chorych młodszych [15].

Następnym etapem poszukiwania parametrów wpływających na częstość występowania udarów w grupie pacjentów z PFO było wprowadzenie badań z zastosowaniem kontrastu nieprzechodzącego przez krążenie płucne. Początkowo była to ocena doplerowska przezczaszkowa, następnie echokardiograficzna z zastosowaniem techniki przezprzełykowej (jakościowej oraz ilościowej). Echokardiografia przezprzełykowa pozwoliła ponadto na ocenę czynnościową PFO (stopień separacji blaszek w czasie próby Valsalvy oraz wizualizacja przejścia podanego dożylnie kontrastu przez kanał PFO do LP [16, 17]. Przeprowadzono

również badanie, oceniające komplementarność obu metod (przezczaszkową oraz przezprzełykową) [18].

W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie tą anomalią, szczególnie u młodych osób, które przebyły kryptogenny niedokrwienny udar mózgu [11]. Uważa się, że występowanie PFO jest odpowiedzialne za 46% udarów niedokrwiennych ośrodkowego układu nerwowego o nieznanej etiologii [19].

Pomimo wielu badań nie pojawiły się do tej pory szczegółowego wytyczne postępowania (guidelines) u młodych osób po przebytym udarze niedokrwiennym mózgu [20].

Ważnym problemem jest ustalenie precyzyjnych wskazań do zabiegu przezcewnikowego zamknięcia PFO u chorych po przebytym incydencie niedokrwiennym mózgu. Niektóre metaanalizy przeprowadzone w ostatnim czasie nie wykazały przewagi leczenia inwazyjnego (założenie zapinki) nad leczeniem farmakologicznym w zapobieganiu nawrotom incydentów niedokrwiennych mózgu [21-23]. W innych badaniach wykazano przewagę leczenia inwazyjnego nad farmakoterapią [24, 25].

Różnice skuteczności zapobiegania nawrotom epizodów neurologicznych występują także u chorych poddanych przezcewnikowemu zamknięciu PFO w zależności od ich wieku, anatomii IAS oraz nasilenia przecieku P→L [26].

Rozbieżności w uzyskanych wynikach mogły wynikać także z bardzo liberalnych kryteriów włączenia chorych do badań (chorzy palący, z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą), zróżnicowania wiekowego, małych liczebnie grup oraz czasu randomizacji (do kliku lat). Ważnym czynnikiem wpływającym na uzyskane wyniki odległe był też typ zastosowanego okludera [25, 27-29].

Istotną kwestią jest optymalny dobór chorych po przebytym epizodzie niedokrwiennym mózgu do wdrożenia procedury założenia zapinki na PFO. W naszym badaniu podjęliśmy próbę wyselekcjonowania pacjentów, którzy uzyskaliby największe korzyści z leczenia inwazyjnego.

W początkowych ocenach starano się dobierać chorych do zabiegów przezcewnokowych na postawie rodzaju zmian anatomicznych (obecność ASA i jego ruchomość, długość zastawki Eustachiusza, długość i szerokość otwarcia zastawki PFO). Analizowano również częstość występowania incydentów niedokrwiennych mózgu w zależności od wielkości przecieku P→L w badaniu TEE czy w przezczaszkowym badaniu doplerowskim (TCD) [27, 30-32].

Początkowo wyniki wielu analiz porównujących wpływ leczenia przezcewnikowego oraz terapii farmakologicznej PFO na częstość nawrotów kryptogennego udaru niedokrwiennego mózgu oraz TIA nie były jednoznaczne i nie wskazywały zdecydowanej przewagi jednej metody leczenia [33].

W sierpniu 2018 r. w Journal of the American College of Cardiology opublikowano artykuł przedstawiający ponowną analizę dwóch dużych badań (CLOSE i REDUCE), porównujących skuteczność terapii zamknięcia PFO okluderem z samą terapią przeciwpłytkową w zapobieganiu wystąpienia ponownego incydentu neurologicznego (prewencja wtórna) u chorych poniżej 60 r. ż. Siłą tych badań był dobór pacjentów z udarem kryptogennym (wykluczenie pacjentów z wysokim ryzykiem alternatywnych przyczyn udaru). Wyniki uzyskane w obu badaniach pokazały przewagę leczenia okluderem nad izolowaną farmakoterapią przeciwpłytkową u chorych pomiędzy 18 a 59 r. ż. [34].

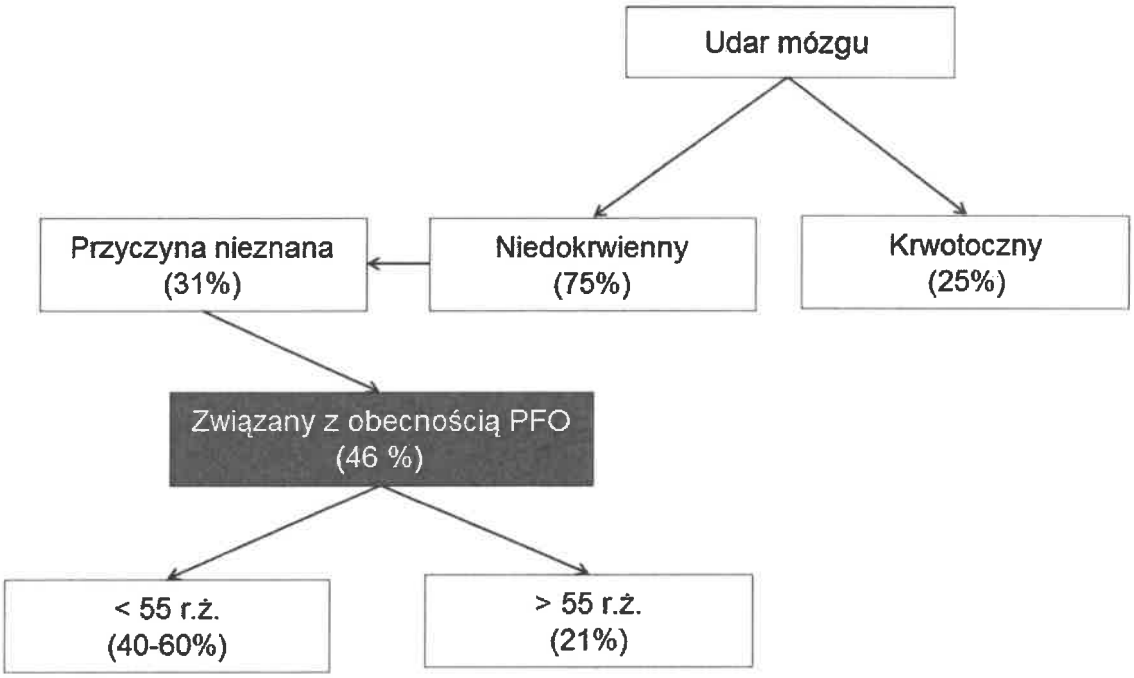
Ostatnie lata to okres poszukiwań parametrów pozwalających wyselekcjonować najbardziej odpowiedniego pacjenta do wykonania procedury

przezcewnikowego zamknięcia PFO. Idealny pacjent to ten, u którego leczenie inwazyjne zredukowałoby do minimum nawroty incydentów niedokrwiennych związanych z zatorowością skrzyżowaną.

Kwalifikacja do zabiegu zamknięcia PFO obejmuje wiele parametrów determinujących skuteczność zabiegu. Oprócz szczegółowego wywiadu (czynniki ryzyka udaru), bardzo istotna jest także ocena echokardiograficzna (głównie przezprzełykowa) wykonywana w celu oceny parametrów anatomicznych (tętniak IAS, długa zastawka Eustachiusza, morfologia kanału PFO).

W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie tą anomalią, szczególnie u młodych osób, które przebyły niedokrwienny udar mózgu [35]. Na podstawie wielu obserwacji klinicznych stwierdzono częstsze występowanie PFO u chorych po udarze mózgu w młodszym wieku. Wśród chorych przed 55 r.ż., którzy przebyli niedokrwienny udar mózgu, częstość występowania PFO szacuje się na ok. 40-60% [9, 10, 36].

Uważa się, że występowanie PFO jest odpowiedzialne za 46% udarów niedokrwiennych ośrodkowego układu nerwowego o nieznanej etiologii (kryptogennych) [19].



Rycina 1. Procentowy rozkład przyczyn udaru mózgu. Dane uzyskane z dostępnego piśmiennictwa [19].

U osób z drożnym otworem owalnym, zwłaszcza długim i szeroko otwierającym się w czasie próby Valsalvy, większa jest częstość występowania nie tylko powikłań zakrzepowo-zatorowych (udar mózgu, zawał serca), lecz także silnych, migrenowych bólów głowy, choroby kesonowej czy zespołu platypnoea-orthodeoxia [37-39].

Jednak wnioski z prac oceniających występowanie zatorów skrzyżowanych w zależności od wieku badanych również nie są jednoznaczne [40].

Kwalifikując chorego do ewentualnego zamknięcia PFO okluderem należy zwrócić uwagę na cechy PFO (długość kanału, szerokość otwarcia otworu w czasie próby Valsalvy, wielkość przecieku) oraz dodatkowe warianty anatomiczne skojarzone z PFO, takie jak „tętniak" pierwotnej IAS, wydatna zastawka Eustachiusza czy obecność siatki Chiariego [41]. Ich rola w powstawaniu udaru mózgu nie została w pełni wyjaśniona, jednak należy je brać pod uwagę w czasie kwalifikacji do zabiegu zamknięcia PFO jako czynniki potencjalnie zwiększające ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu [35, 42, 43].

Nie można również wykluczyć, iż krew obecna w kanale PFO może krzepnąć i być źródłem „skrzyżowanego" zatoru przy wzroście ciśnienia w PP, szczególnie u osób z zaburzeniami układu krzepnięcia (trombofilie). W ostatnim czasie prowadzone są badania nad właściwościami skrzepu oraz parametrami układu krzepnięcia krwi, pozwalającymi na wyselekcjonowanie grupy pacjentów z PFO szczególnie narażonych na wystąpienie zatorowości skrzyżowanej [44].

Ze względu na zasięg zjawiska – PFO stwierdza się u 46% chorych z udarem kryptogennym – podjęto próbę stworzenia łatwej, bezpiecznej oraz pozbawionej istotnych powikłań procedury likwidującej to połączenie międzyprzedsionkowe.

Początkowo były to próby kardiochirurgicznego zamknięcia PFO. Obecnie stosuje się technikę przezcewnikowego zamknięcia otworu za pomocą specjalnych urządzeń (okluderów, „zapinek"). Najczęściej stosowanymi systemami zamykającymi są: CardioSEAL® firmy NMT (głównie w pediatrii; podwójna „parasolka"), Amplatzer PFO Occluder® firmy St. Jude Medical/Abbot (dwa dyski), GORE Cardioform® Septal Occluder. Ciekawym rozwiązaniem jest zapinka Nit-occlud PFO® firmy PFM Medical, której unikatowa budowa (tkanie z pojedynczego drutu nitinolowego - dzięki czemu nie zawiera żadnych połączeń oraz klamr i pojedynczy dysk leweprzedsionkowy) zmniejsza ryzyko zakrzepicy na dysku lewoprzedsionkowym. Podobne rowiązania technologiczne wykorzystano w zapince Occlutech Flex II PFO occluder firmy Occlutec. Samorozprężalny okluder Cera oraz CeraFlex (Lifetech Sciences) jest również wykonany z nici nitinolowej, dodatkowo pokrytej azotkiem tytanu co powoduje stymulacje wzrostu śródbłonka oraz zmniejsza trombogenność zapinki [45].

Aktualnie trwają badania nad systemami pobudzającymi rozwój własnej tkanki na rusztowaniu urządzenia zamykającego, co w efekcie może poprawić rezultaty zabiegów (system BioSTAR) [46]. Zabiegi przeprowadza się pod kontrolą TEE lub, rzadziej, echokardiografii wewnątrzsercowej (ICE) [47]. Do zalet metody przezcewnikowego zamknięcia PFO w porównaniu z zabiegiem kardiochirurgicznym należą: możliwość oceny czynnościowej w czasie zakładania zapinki, mniejsze ryzyko powikłań (0,2% vs 5%), brak blizny, minimalny ból, znacznie krótszy czas pobytu w szpitalu oraz okres rehabilitacji.

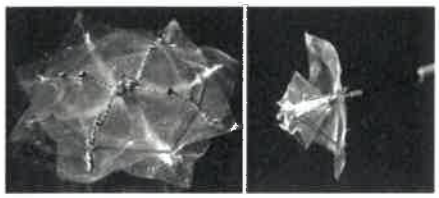
Amplatzer PFO Occluder®

GORE®CARDIOFORM Septal Occluder

Nit-Occlud PFO®

Figulla Flex II PFO Occluder®

Cera oraz CeraFlex®



Bio Star®

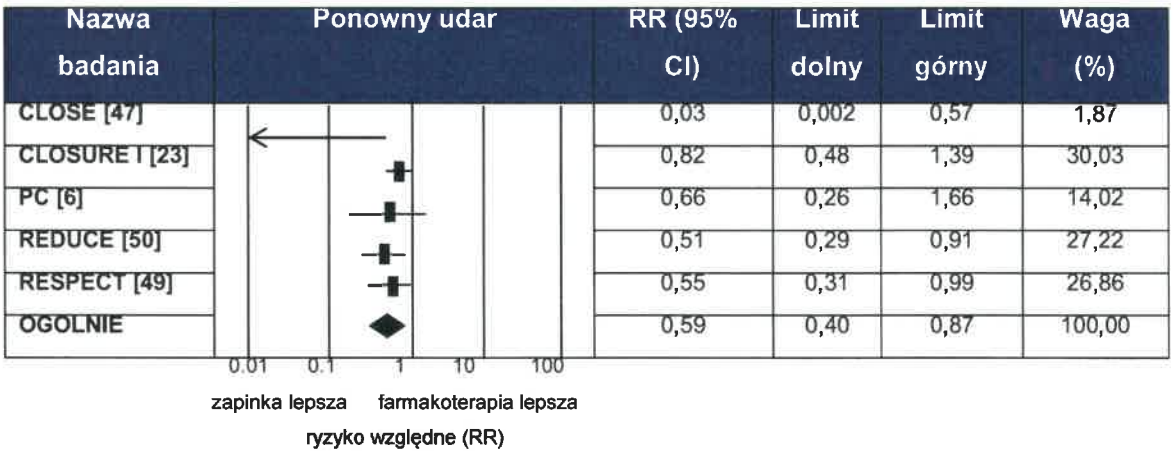
Rycina 2. Najczęściej używane okludery (zapinki) podczas zabiegów przezcewnikowego zamknięcia PFO.

Wyniki pierszych badań oceniających skuteczność zastosowania occluderów w prewencji wtórnej zadarzń neurologicznych nie odpowiedziały jednoznacznie na pytanie: który z pacjentów po przebytym kryptogennym udarze niedokrwiennym mózgu, jest idealnym kandydatem do procedury zamknięcia PFO za pomocą zapinki? W większości badań porównywano konwencjonalną terapię przeciwpłytkową i/lub antykoagulacyjną z farmakoterapią połączoną z pprzezcewnikowym zamknięciem PFO. Jednak nieliczne randomizowane badania wykazały istotną statystycznie redukcję incydentów neurologicznych (ponowny TIA, udar oraz zgon) u chorych poddanych procedurze zamknięcia PFO w porównaniu do grupy leczonej wyłącznie lekami przeciwpłytkowymi [24, 48].

Pierwszym większym badaniem porównującym standardową terapię przeciwpłytkową z farmakoterapią połączoną z zamknięciem PFO było badanie CLOSURE I (STARFlex Septal Closure System in Patients with a Stroke and/or Transient Ischemic Attack due to Presumed Paradoxical Embolism through a Patent Foramen Ovale), w którym nie stwierdzono większych korzyści (ponowny udar i/lub TIA) u chorych poddanych procedurze zamknięcia PFO (odpowiednio p=0,79 dla kolejnego udaru i p=0,44 dla ponownego TIA) [23]. Inną próbą kliniczną było badanie PC (Clinical Trial Comparing Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale Using the Amplatzer PFO Occluder with Medical Treatment in Patients with Cryptogenic Embolism), w którym również nie wykazano tendencji do mniejszej liczby incydentów naczyniowych (zgon, kolejny udar, kolejny TIA oraz zatorowość obwodowa) w grupie chorych z okluderem (p=0,34) [6]. Szczegółowa analiza badania CLOSE (CLOSE-Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulants versus Antiplatelet Therapy to Prevent Stroke Recurrence) pozwoliła stwierdzić, że u chorych młodszych (od 18 do 60 lat), z obecnością tętniaka IAS oraz istotnym przepływem przez PFO osiągnięto bardziej zadowalające wyniki [48, 49].

W badaniu RESPECT (Randomized Evaluation of Recurrent Stroke Comparing PFO Closure to Established Current Standard of Care Treatment), przeprowadzonym na 980 chorych, wykazano znamienne zmniejszenie liczby ponownych udarów niedokrwiennych w podgrupie chorych leczonych zapinką w porównaniu z leczonymi tylko przeciwpłytkowo (p=0,007); jednocześnie obserwowano w tej podgrupie częstsze powikłania związane z zatorowością żylną [50]. W badaniu REDUCE wykazano istotne (p=0,04) zmniejszenie występowania ponownego udaru niedokrwiennego mózgu w grupie chorych poddanych zamknięciu PFO, nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w nawrotach TIA (p=0,97) [51]. Ostatnią dużą metaanalizą obejmującą 5 największych baz danych badań klinicznych była analiza Anantha-Narayanan i wsp. obejmująca 3440 pacjentów z PFO po przebytym udarze niedokrwiennym mózgu i/lub TIA, randomizowanych do prób klinicznych porównujących podgrupy leczone farmakologicznie z leczeniem rozszerzonym o przezcewnikowe zamknięcie PFO. Wykazano istotnie mniejszą częstość występowania kolejnego udaru u chorych poddanych założeniu okludera (p=0,001) [52]. Do podobnych wniosków doszli Kheiri i wsp. analizując dane uzyskane z badań przeprowadzonych u pacjentów z PFO po przebytym udarze. Stwierdzili oni, że chorzy poddani zamknięciu PFO mają istotnie statystycznie mniej kolejnych udarów (p=0,03) w porównaniu z chorymi leczonymi wyłącznie farmakologicznie [53].

Rycina 3 przedstawia wyniki badań porównujących skuteczność samej farmakoterapii oraz farmakoterapii połączonej z przezcewnikowym zamknięciem PFO. W większości badań stwierdzono tendencję do przewagi leczenia przez skórnego zapinką połączonego z farmakoterapią [6, 7, 23, 26, 48, 50, 51, 54-59].



Rycina 3. Porównanie skuteczności farmakoterapii oraz przezcewnikowego zamknięcia PFO – wpływ na wystąpienie ponownego udaru niedokrwiennego mózgu.

W tabeli 1 przedstawiono analizę zbiorczą występowania nawrotowego udaru niedokrwiennego u 3440 pacjentów z udarem kryptogennym (przezcewnikowe zamknięcie PFO w porównaniu z leczeniem farmakologicznym), uczestniczących w 6 dużych próbach klinicznych. W większości tych prób górny próg wiekowy nie przekraczał 60 r. ż., z wyjątkiem badania DEFENSE-PFO. Najczęściej używanym okluderem był Amplatzer-PFO occluder, a średni okres obserwacji chorych wynosił od 2,8 do 5,9 lat. W badaniu Closure I, PC Trial oraz kótkoterminowej analizie badania RESPECT nie wykazano istotnej przewagi leczenia farmakologicznego nad zamknięciem przezcewnikowym PFO. Natomiast długoterminowa ocena wyników badania RESPECT, badania REDUCE, CLOSE

oraz wstępne wyniki badania DEFENSE-PFO wykazały przewagę przezcewnikowego zamknięcia PFO w prewencji wtórnej zdarzeń neurologicznych.

Tabela 1. Analiza zbiorcza występowania nawrotowego udaru niedokrwiennego u 3440 pacjentów z udarem kryptogennym (przezcewnikowe zamknięcie PFO w porównaniu z leczeniem farmakologicznym) uczestniczących w 6 dużych próbach klinicznych. HR - hazard względny.

Badanie	Closure I (2012) [23]	PC Trial (2013) [6]	RESPECT (2013;2017) [50]	Gore REDUCE (2017) [51]	CLOSE (2018) [48]	DEFENSE-PFO (2018) [60]
Liczebność populacji (zapinka /farmakoterapia)	N=909 (447; 462)	N=414 (204; 210)	N=980 (499; 481)	N=664 (441; 223)	N=663 (238; 235)	N=120 (60; 60)
Przedział wiekowy w populacji	18 do 60 lat	<60 r.ż.	18 - 60 lat	18 - 59 lat	16 - 60 lat	18 – 80 lat
Średni wiek badane populacji	**Zapinka** 46,3±9,6 **Farmakoterapia** 45,7±9,1	**Zapinka** 44,3±10,2 **Farmakoterapia** 44,6±10,1	**Zapinka** 45,7±9,7 **Farmakoterapia** 46.2±10,0	**Zapinka** 45,4±9.3 **Farmakoterapia** 44.8±9.6	**Zapinka** 42,9±10,1 **Farmakoterapia** 43,8±10,5	**Zapinka** 49 ±15 **Farmakoterapia** 54 ±12
Średni czas obserwacji	4,1 lat	4 lata	5,9 lat	3,2 lat	5,3 lat	2,8 lat
Typ okludera	Starflex	Amplatzer	Amplatzer	Helex lub Cardioform	Amplatzer (59%), Intrasept, Premere, Starflex, Figulla, Atriasept, Gore septal occluder	Amplatzer
Pierwszorzędowy punkt końcowy: liczba zdarzeń i HR (95%CI)	**Zapinka** N=23/447 **Farmakoterapia** N=29/462 HR 0,78 (0,45-1,35)	**Zapinka** N=7/204 **Farmakoterapia** N=11/210 HR 0,63 (0,24–1,62)	**Zapinka** N=18/499 **Farmakoterapia** n=28/481 HR 0,55 (0,31–0.999)	**Zapinka** N=22/383 **Farmakoterapia** N=20/177 RR 0,51 (0,29–0,91)	**Zapinka** N=0/238. **Farmakoterapia** N=14/235 HR 0,03 (0,00–0,26)	**Zapinka** N=0/60 **Farmakoterapia** N=6/60 HR-nie podano
Ponowny udar niedokrwienny: liczba zdarzeń i HR (95%CI)	**Zapinka** N=12/447 **Farmakoterapia** N=13/462 HR 0,90 (0,41-1,98)	**Zapinka** 1/204 **Farmakoterapia** 5/201 HR 0,20 (0,02-1,72)	**Zapinka** N=18/499 **Farmakoterapia** n=28/481 HR 0,55 (0,31–0999)	**Zapinka** n=6/441 **Farmakoterapia** n=12/223 HR 0,23 (0,09-0,62)	**Zapinka** N=0/238 **Farmakoterapia** N=14/235 ,HR 0,03 (0,00–0.26)	**Zapinka** N=0/60 **Farmakoterapia** N=5/60 HR-nie podano
Ponowny TIA: liczba zdarzeń i HR (95%CI)	**Zapinka** N=13/447 **Farmakoterapia** N=17/462 HR 0,75 (0,36–1,55)	**Zapinka** N=5/204 **Farmakoterapia** N=7/210 HR 0,71 (0,23–224)	**Zapinka** N=17/499 **Farmakoterapia** N=23/48 HR 0,64 (0,34–1,20)	**Zapinka** N=21/441 **Farmakoterapia** N=8/223 HR-nie podano	**Zapinka** N=8/238 **Farmakoterapia** N=8/235 HR 0,97 (0,37–2,56)	**Zapinka:** N=0/60 **Farmakoterapia** N=1/60 HR-nie podano

W większości przedstawionych powyżej prób klinicznych brano również pod uwagę występowanie istotnych powikłań występujących u chorych poddanych zabiegowi założenia okludera.

Obserwacja chorych po skutecznie wykonanych zabiegach przezcewnikowego zamknięcia PFO wykazała istotnie częstsze występowanie tachyarytmii nadkomorowych (migotanie i/lub trzepotanie przedsionków) w porównaniu z grupą leczonych wyłącznie farmakologicznie [48, 61]. Darmoch i wsp. wykazali w dużej metaanalizie częstsze występowanie tachyarytmii przedsionkowych u chorych poddanych zamknięciu PFO za pomocą okludera w

porównaniu z grupą leczoną wyłącznie farmakologicznie (p=0,001) [62]. Uważa się, że „nieme" migotanie przedsionków występuje u ok. 8% pacjentów leczonych zabiegowo [51]. W wieloletnich obserwacjach stwierdzono, że częstotliwości występowania AFP wzrasta z wiekiem u chorych poddanych zabiegowi [63].

Ostatnie badania wykazały u chorych z obecnością komunikacji międzyprzedsionkowej (PFO, ASD II) zwiększenie dyspersji załamka P (PWD), będące markerem częstszego występowania migotania przedsionków, w tej grupie badanych. Zmniejszenie PWD u chorych poddanych zabiegowi przezcewnikowego założeniu okludera wiązało się z istotną redukcją napadów migotania przedsionków [64].

Celem poniższej pracy była prospektywna ocena wpływu zabiegu przezcewnikowgo zamknięcia przetrwałego otworu owalnego (PFO) za pomocą zapinki Amplatza - w trzyletniej obserwacji - u chorych po kryptogennym niedokrwiennym udarze mózgu, na następujące parametry:

1. Wystąpienie ponownych incydentów neurologicznych, tzn. przejściowego niedokrwienia mózgu (TIA) oraz udaru niedokrwiennego mózgu (pierwszorzędowy punkt końcowy) w poszczególnych podgrupach z uwzględnieniem anatomii kompleksu PFO, oraz stopnia nasilenia przecieku P→L.
2. Czas do wystąpienia incydentu neurologicznego w poszczególnych podgrupach chorych.
3. Częstotliwość występowanie i czas do pojawienia się nowego incydentu migotania przedsionków (drugorzędowy punkt końcowy) w poszczególnych podgrupach.
4. Częstotliwość występowania migrenowych bólów głowy w poszczególnych podgrupach,
5. Pojawienie się powikłań związanych z procedurą przezcewnikowego zamknięcia PFO - zależnych i niezależnych od okludera.
6. Wystąpienie ponownych incydentów neurologicznych, ze szczególnym uwzględnieniem wystąpienia napadowego migotania przedsionków oraz niecałkowitego zamknięcia PFO (przecieku resztkowego).

Ponieważ dotychczasowe badania wskazują na większą korzyść postępowania zabiegowego w porównaniu z farmakoterapią w zapobieganiu ponownym incydentom neurologicznym po przezcewnokowym zamknięciu PFO, podjęto głównie próbę odpowiedzi na pytanie, którzy chorzy odnoszą większe korzyści z zabiegu, uwzględniając m. in. wiek (≤45 vs >45 lat), obecność zmian anatomicznych (tętniak przegrody międzyprzedsionkowej, długa zastawka Eustachiusza) oraz czynnościowych (wielkość przecieku prawo-lewego przez PFO) w przezprzełykowym badaniu kontrastowym. Przyczynić się to może do ustalenia precyzyjnych wskazań do zabiegu przezcewnikowego zamknięcia PFO oraz określenia zaleceń dotyczących monitorowania chorych po zabiegach.

b) Omówienie

Wstępnie do badania włączono 400 chorych w wieku od 18 do 65 lat (śr. 41±22) po przebytym udarze mózgu z obecnością zmian niedokrwiennych w mózgowiu, potwierdzonych w badaniu rezonansem magnetycznym (NMR) i/lub tomografią komputerową (CT) z użyciem środków kontrastowych oraz obecnością

PFO wykazaną w echokardiograficznym badaniu przezprzełykowym (TEE) i uwidocznionym przeciekiem P→L po dożylnym podaniu 0,9% NaCl .

Wykluczono chorych z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, nieuregulowana cukrzycą oraz palących tytoń. U wszystkich chorych wykonano badania dodatkowe eliminujące inne niż zator skrzyżowany przyczyny ognisk niedokrwiennych w mózgu: spoczynkowe przezklatkowe badanie echokardiograficzne (TTE) z oceną morfologii struktur serca, 24-godzinne badanie EKG metodą Holtera ze szczególnym uwzględnieniem występowania tachyarytmii przedsionkowych (migotania przedsionków) oraz ultrasonograficzną oceną tętnic dogłowowych z zastosowaniem techniki duplex dopler (DD). U chorych bez przeciwwskazań wykonano TEE z oceną ciągłości przegrody międzyprzedsionkowej (IAS), określeniem jej szczelności w badaniu kolorowego doplera, obecności ASA oraz zastawki Eustachiusza. U wszystkich chorych przeprowadzono badanie kontrastowe z dożylnym podaniem 0,9% NaCl oraz jednoczesnym wykonaniem próby Valsalvy. Oceniano przechodzenie kontrastu przez IAS na szczycie próby Valsalvy w pierwszych 5 ewolucjach serca. Sprawdzano również uszko lewego przedsionka (LP) w celu wykluczenia obecności materiału zatorowego (Tabela 2).

Tabela 2. Czynniki ryzyka udaru mózgu oraz wyniki badań dodatkowych wykluczające chorego z włączenia do procedury przezcewnikowego zamknięcia PFO.

Czynniki ryzyka udaru mózgu i wyniki badania dodatkowych	Cała badana grupa n=400*
Nikotynizm	**70 (18%)**
Nieuregulowane nadciśnienie tętnicze	**56 (14%)**
Niekontrolowana cukrzyca	**24 (6%)**
Obecność materiału zatorowego w jamach serca	**4 (1%)**
Obecność zmian miażdżycowych lub/i zaburzenia przepływu w tętnicach dogłowowych	**40 (10%)**
Obecność tachyarytmii w badaniu holterowskim	**62 (23%)**

* z całej badanej grupy 400 osób do procedury przezcewnikowego zamknięcia PFO zakwalifikowano 291 osób.

KRYTERIA WŁĄCZENIA DO BADANIA:

1. Chorzy obojga płci od 18 do 65 r. ż.
2. Przebyty incydent neurologiczny (niedokrwienny udar mózgu i/lub TIA)
3. Obecność zmian niedokrwiennych w tkance mózgowej potwierdzone w badaniach obrazowych (NMR, CT)
4. Brak obecności czynników ryzyka nawrotu incydentu neurologicznego:
   a. nikotynizmu
   b. niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego
   c. nieuregulowanej cukrzycy
   d. obecności materiału zatorowego w jamach serca
   e. obecności zmian miażdżycowych lub/i zaburzenia przepływu w tętnicach dogłowowych
   f. obecności tachyarytmii (FAP) w badaniu holterowskim
5. Brak przeciwwskazań do wykonania przezprzełykowego badania echokardiograficznego

6. Brak przeciwskazań do wykonania procedury przezcewnokowego zamknięcia PFO zapinką Amplatza
7. Brak przeciwskazań do terapii przeciwpłytkowej
8. Przewidywany czas przeżycia powyżej 3 lat od daty włączenia do badania
9. Świadoma zgoda pacjenta na uczestnictwo w badaniu

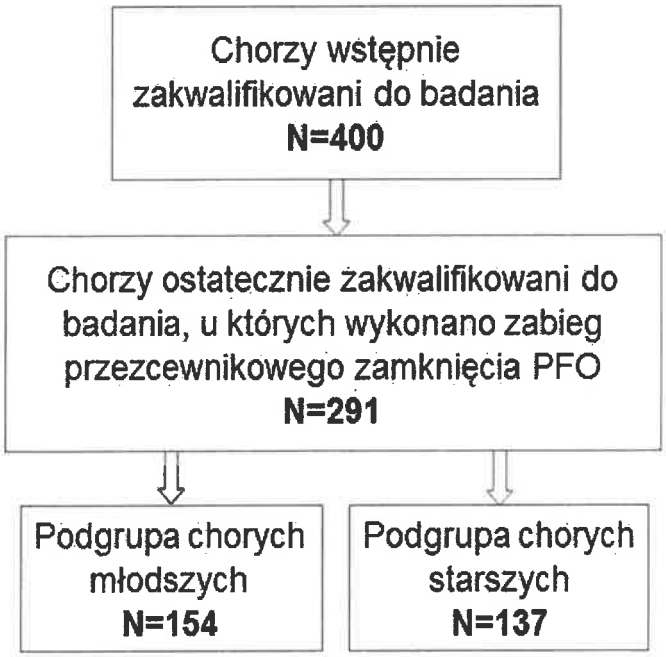
KRYTERIA WYŁĄCZENIE Z BADANIA:

1. Wiek poniżej 18 r.ż. lub powyżej 65 r.ż.
2. Niestwierdzenie obecności zmian niedokrwiennych w tkance mózgowej potwierdzone w badaniach obrazowych (NMR, CT)
3. Obecność czynników ryzyka nawrotu incydentu neurologicznego:
   a. nikotynizm
   b. niekontrolowane nadciśnienie tętnicze
   c. nieuregulowana cukrzyca
   d. obecność materiału zatorowego w jamach serca
   e. obecność zmian miażdżycowych i/lub zaburzeń przepływu w tętnicach dogłowowych (zwężenia w tętnicy szyjnej wewnętrznej > 30% i/lub obecności „miękkiej" blaszki miażdżycowej i/lub obecności skrzepliny i/lub obecności owrzodzenia ściany naczynia i/lub odwarstwienie błony wewnętrznej naczynia)
   f. obecność tachyarytmii (FAP) w badaniu holterowskim
4. Przeciwwskazania do wykonania przezprzełykowego badania echokardiograficznego
5. Przeciwskazania do wykonania procedury przezcewnikowego zamknięcia PFO zapinką Amplatzer PFO Occluder:
   a. patologiczne masy wewnątrzsecowe (guz lub skrzeplina) w miejscu zakładania zapinki
   b. żylny zakrzep w naczyniach, przez które uzyskuje się dostęp do PFO
   c. niewystarczający wymiar naczyń uniemożliwiający wprowadzenie odpowiedniego rozmiaru urządzenia
   d. zakłócanie funkcji innych urządzeń wewnątrzsercowych lub struktur wewnątrznaczyniowych przez zapinkę o wymaganym rozmiarze
   e. inne źródło przecieku P→L, np. ubytek przegrody międzyprzedsionkowej typu ASD II
   f. aktywne zapalenie wsierdzia lub inne nieleczone zakażenia
6. Przeciwskazania do terapii przeciwpłytkowej
7. Przewidywany czas przeżycia poniżej 3 lat od daty włączenia do badania
8. Brak świadomej zgody pacjenta na uczestnictwo w badaniu
9. Brak współpracy z chorym

OSTATECZNA KWALIFIKACJA ORAZ PRZYPORZĄDKOWANIE CHORYCH DO POSZCZEGÓLNYCH PODGRUP

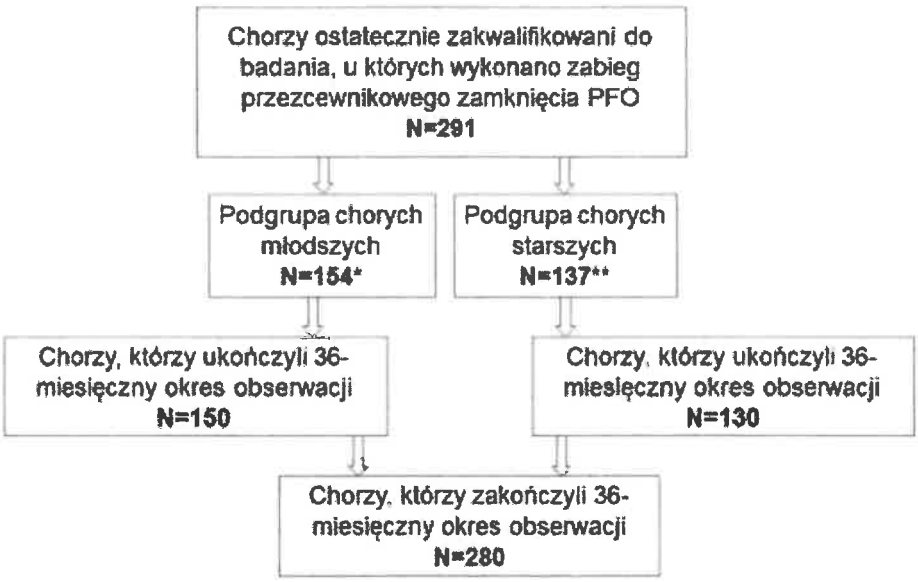
U wszystkich pacjentów po przebytym niedokrwiennym udarze mózgu przeprowadzono szczegółowy wywiad, badanie przedmiotowe oraz badania dodatkowe pozwalające dokonać ostatecznej kwalifikacji włączenia do badania. Ostatecznie do badania włączono 291 chorych z udarem kryptogennym, u których wykazano obecność PFO z przechodzeniem kontrastu do lewego przedsionka - po wykluczeniu innych niż zator skrzyżowany przyczyn zmian niedokrwiennych w centralnym układzie nerwowym (CUN) - p. kryteria włączenia i wyłączenia.

Grupę badaną podzielono na dwie podgrupy ze względu na wiek, w którym wystąpił udar mózgu. Do pierwszej podgrupy włączono 154 pacjentów w wieku 18-45 lat (śr. 31±10), do drugiej 137 pacjentów w wieku 46-65 lat (śr. 56±9). Podziału na podgrupy dokonano na podstawie analizy danych uzyskanych z dostępnego piśmiennictwa. Schemat rekrutacji do badania oraz podział na podgrupy przedstawiono na rycinie 4.



U 11 pacjentów z grupy wyjściowej nie wykonano pełnej 36-miesięcznej oceny tj. u 4 z podgrupy chorych młodszych oraz u 7 z podgrupy chorych starszych. Ostatecznej analizie statystycznej poddano wyniki uzyskane u 280 chorych (u 150 w podgrupie chorych młodszych, u 130 w podgrupie chorych starszych), u których przeprowadzono pełną ocenę w ciągu 36 miesięcznej obserwacji.

Rycina 5 przedstawia ostateczny podział pacjentów, którzy zakończyli 36-miesięczny okres obserwacji.



* 4 pacjentów w podgrupie chorych młodszych nie ukończyło 36-miesięcznego okresu obserwacji.

** 7 pacjentów w podgrupie chorych nie ukończyło 36-miesięcznego okresu obserwacji.

Rycina 5. Ostateczy rozkład pacjentów, u których przeprowadzono pełną 36-miesięczną ocenę

DEFINICJA INCYDENTÓW NEUROLOGICZNYCH ORAZ NOWEGO NAPADOWEGO MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW ORAZ MIGRENOWEGO BÓLU GŁOWY

Kolejny udar mózgu: Nowe ogniskowe ubytki neurologiczne trwające dłużej niż 24 h (objawy kliniczne) i/lub nowe ubytki skojarzone z nowymi zmianami potwierdzonymi w badaniach obrazowych (NMR, CT) – „nieme" udary. Definicja nowego ogniska udarowego obejmuje zmiany o charakterze hipertensyjnym w T_2-zależnym skanie NMR o średnicy ≥ 3,0 mm

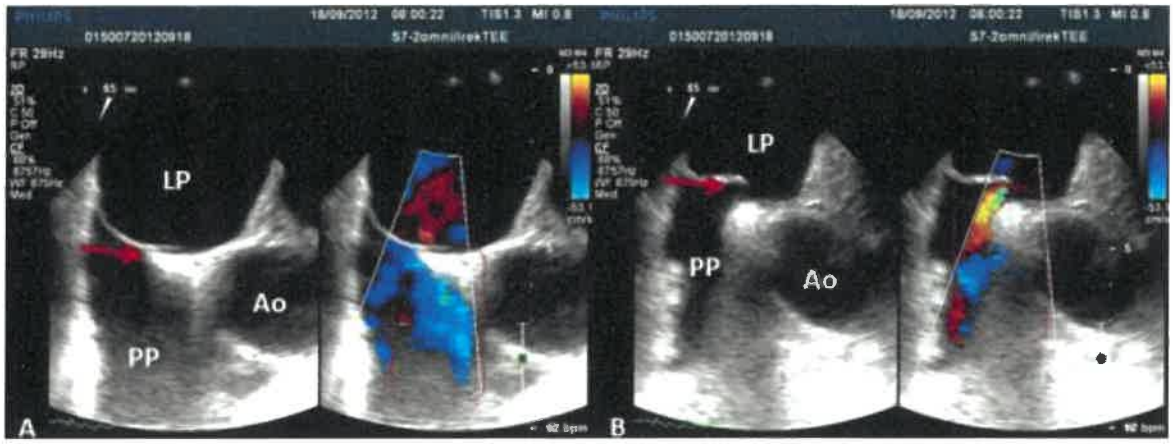
Przejściowe niedokrwienie mózgu: Nowe ogniskowe ubytki neurologiczne trwające poniżej 24 h (objawy kliniczne) nieskojarzone z nowymi zmianami w badaniach obrazowych (NMR, CT)

Nowy napad migotania przedsionków: Napad migotania potwierdzony zapisem EKG trwający ≥ 30 sekund do 7 dni

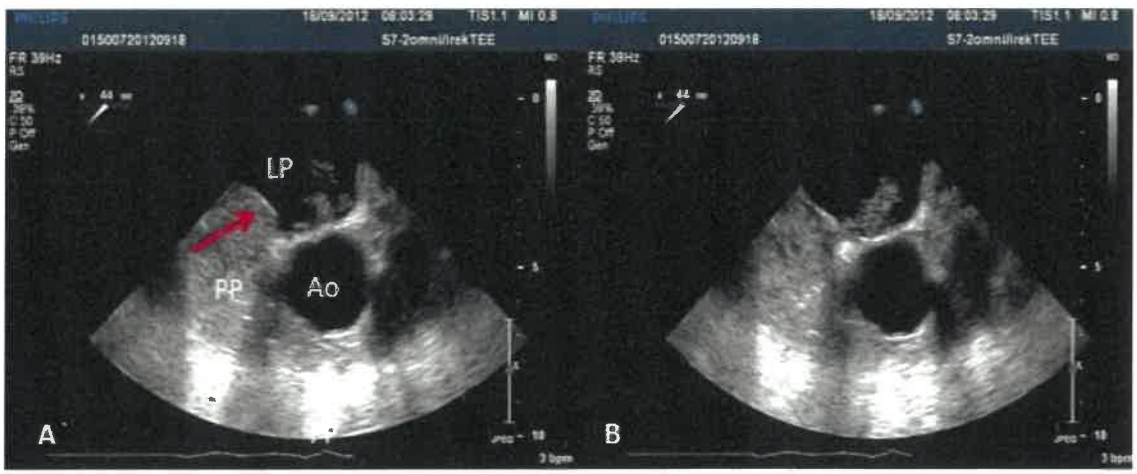
Migrenowy ból głowy: Nawracający zespół bólów głowy związanych z innymi objawami dysfunkcji układu nerwowego w różnych kombinacjach (zaburzenia widzenia, nadwrażliwość na światło, dźwięki czy zapachy)

TECHNIKA WYKONYWANIA BADANIA PRZEZPRZEŁYKOWEGO W OCENIE CZYNNOŚCIOWEJ PFO

W naszym ośrodku podaje się do żyły odłokciowej bolus 9 ml 0,9% NaCl zmieszanej z 1 ml powietrza i taką samą ilością krwi, bezpośrednio po wstrząśnięciu. Niezmiernie ważne jest właściwe wykonanie próby Valsalvy przez chorego. Zalecano kilkukrotne jej przećwiczenie przed wykonaniem właściwego badania. Próbę rozpoczynano 3-5 sekund po podaniu kontrastu. W naszym ośrodku dokonuje się 3 prób podania soli fizjologicznej. U chorych nieprawidłowo wykonujących próbę Valsalvy zalecano prowokację odruchu kaszlowego lub wymiotnego. Poszczególne etapy oceny czynnościowej PFO przedstawiono na rycinach 6 i 7.



Rycina 6. **Przezprzełykowe badanie echokardiograficzne. Projekcja przełykowa wysoka 65°. Czerwoną strzałką zaznaczono wejście do kanału PFO od strony PP. Panel A - niewielka separacja blaszek kanału oraz widoczny przepływ krwi z LP do PP. Panel B: wyraźna separacja blaszek kanału z widocznym odwróceniem przepływu z PP do LP w badaniu CD.**

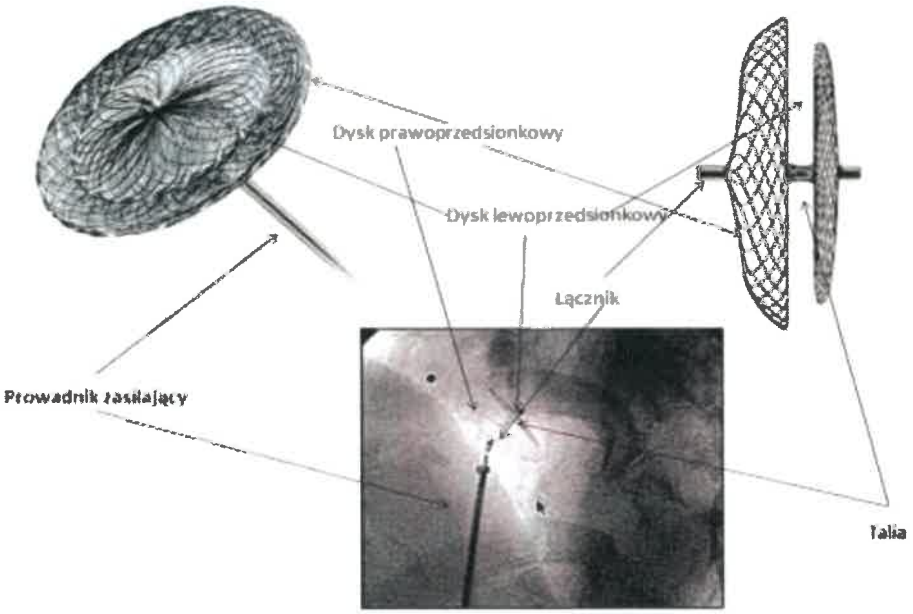


Rycina 7: **Przezprzełykowe badanie echokardiograficzne z podaniem kontrastu. Projekcja przełykowa wysoka, kąt 44°. Panel A: widoczne uwypuklenie IAS w kierunku LP na szczycie**

próby Valsalvy (czerwona strzałka). Panel B: widoczny przepływ kontrastu z PP do LP po wypuszczeniu powietrza.

ZABIEG PRZEZCEWNIKOWEGO ZAMKNIĘCIA PFO ZA POMOCĄ ZAPINKI AMPLATZA (AMPLATZER® PFO OCCLUDER). TECHNIKA ZABIEGU PRZEZCEWNIKOWEGO ZAMKNIĘCIA PFO ZA POMOCĄ ZAPINKI AMPLATZA

Zapinka (okluder) Amplatza - (Amplatzer® PFO Occluder – St. Jude Medical/obecnie Abbot) jest urządzeniem dwudyskowym wykonanym z gęsto splecionych drutów nitynolowych. Dwa płaskie dyski połączone są ze sobą za pomocą talii, która przechodzi przez kanał PFO. W porównaniu z okluderem służącym do zamykania ubytków typu ASD II, okluder PFO ma mniejszy dysk lewoprzedsionkowy oraz talię, natomiast większy dysk prawoprzedsionkowy. Miękkie siatki poliestrowe umieszczone są wewnątrz dysków i stanowią rodzaj filtrów. Zapinka połączona jest z przewodem zasilającym za pomocą mikroskopowego połączenia pozwalającego na sprawne jej wypięcie. Elementy składowe zapinki Amplaza stosowanej do przezcewnikowego zamknięcia PFO pokazano na rycinie 8.

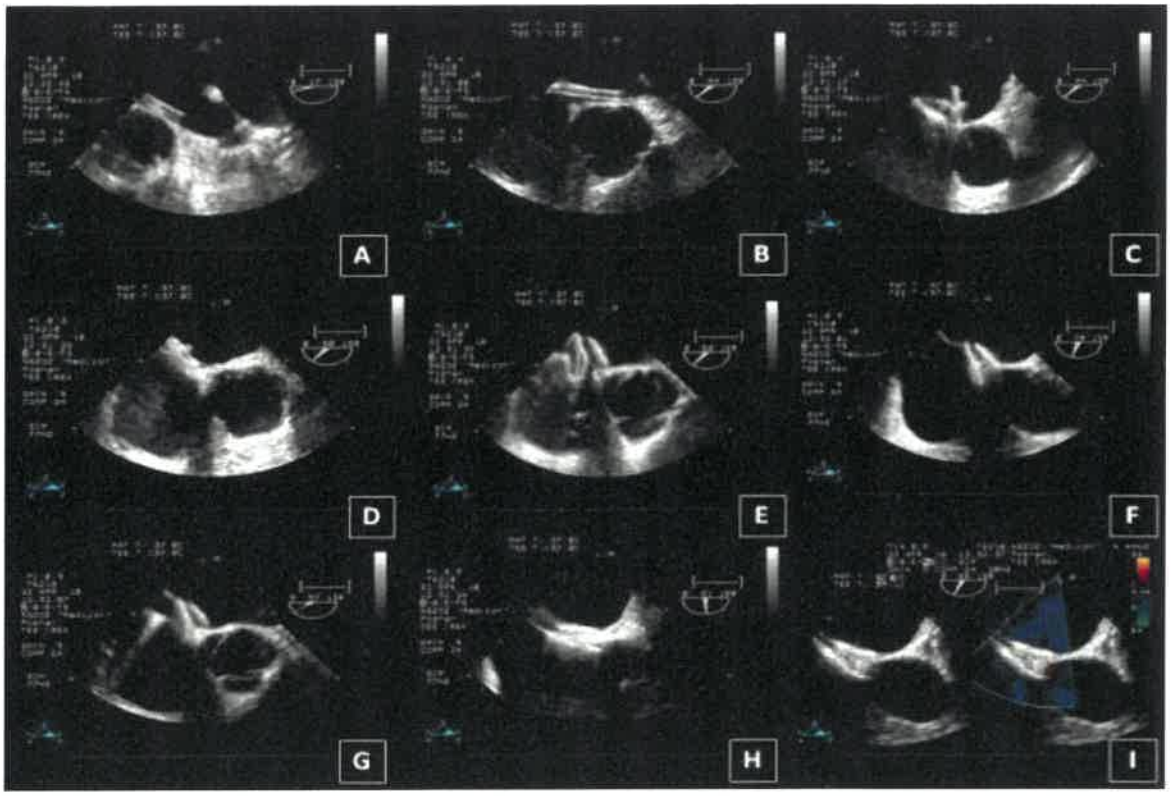


Rycina 8. Elementy składowe urządzenie Amplatzer® PFO Occluder.

U chorych z obu podgrup wykonano zabieg przezcewnikowego zamknięcia PFO z użyciem zapinki Amplatza (Amplazer PFO occluder ®) wg procedury stosowanej w tutejszej pracowni hemodynamicznej [66].

Zabieg zamknięcia kanału PFO rozpoczyna się przez wprowadzenie prowadnika przez żyłę udową i dalej przez żyłę główną dolną do PP, a następnie przez PFO do LP. Pod kontrolą TEE przesuwa się po prowadniku koszulkę transseptalną, wraz z „załadowanym" urządzeniem zamykającym, w okolicę ujścia żyły płucnej górnej lewej, tuż nad wejściem do uszka LP (ryc. 9 A-C). W środkowej części LP wysuwa się dysk lewoprzedsionkowy, który kieruje się w kierunku IAS aż do momentu, gdy się o nią oprze (ryc. 9 D). Po dosunięciu dysku lewoprzedsionkowego do przegrody rozpoczyna się uwalnianie dysku

prawoprzedsionkowego (ryc. 9 E). Następnie uwalnia się zapinkę z prowadnika (ryc. 9 F-H) oraz sprawdza się szczelność zamknięcia techniką kolorowego doplera (ryc. 9 I).



Rycina 8. **Panel A-I. Przezprzełykowe badanie echokardiograficzne w czasie monitorowania zabiegu przezcewnikowego zamknięcia PFO. Opis w tekście.**

OBSERWACJA ODLEGŁA

U wszystkich chorych w 12. miesiącu obserwacji powtórzono TEE celem określenia szczelności IAS w miejscu założenia zapinki. Badania kontrolne wykonywane w 12., 24. oraz 36. miesiącu obserwacji obejmowały również TTE, 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera, DD oraz NMR i/lub CT z oceną obecności nowych zmian niedokrwiennych (tylko w przypadku podejrzenia „niemego udaru niedokrwiennego) - protokoły badań były takie same jak przy kwalifikacji do włączenia. Na poszczególnych etapach obserwacji przeprowadzono u chorych badanie podmiotowe i przedmiotowe, ze szczególnym uwzględnieniem występowania objawów neurologicznych (przejściowego niedokrwienia mózgu (TIA lub/i udaru mózgu) oraz tachyarytmii serca.

OBLICZENIA STATYSTYCZNE

Zmienne ciągłe sprawdzono pod kątem normalności za pomocą Shapiro–Wilka i wyrażono jako średnią i odchylenie standardowe (SD) i porównano stosując dwustronny test t-Studenta dla zmiennych niepowiązanych. Bezwzględne zmienne zostały podsumowane jako częstotliwości i wartości procentowe i porównane przy zastosowaniu dwustronnego testu chi-kwadrat.

Nawrót udaru i TIA oraz częstość wykrywania AF w czasie obserwacji przedstawiono za pomocą wykresów Kaplana-Meiera i porównano za pomocą testu log-rank.

Związek pomiędzy nawrotem udaru i wykrywaniem TIA lub AF podczas obserwacji z wyjściową charakterystyką został przetestowany poprzez obliczenie ich hazardu względnego (HR) i porównanie za pomocą dwustronnego testu Fishera. Wielowymiarowy model hazardu Coxa (z opcją krok naprzód) wykorzystano do wyboru niezależnych predyktorów zdarzeń i obliczenia ich współczynnika zagrożenia.

Istotność statystyczna została oparta na dwustronnym współczynniku błędu typu I wynoszącym 0,05.

Wszystkie testy statystyczne przeprowadzono za pomocą IBM-SPSS, wersja 21.0 (IBM-SPSS, Chicago, Illinois, USA, 2012).

Echokardiograficzne badania przezprzełykowe, badania holterowskie oraz ultrasonograficzne badania dopplerowskie przeprowadzono w Pracowni Nieinwazyjnej Diagnostyki Chorób Serca i Naczyń przy Zespole Poradni Specjalistycznych "Medicor" w Poznaniu oraz Pracowni Nieinwazyjnej Diagnostyki Chorób Serca i Naczyń Szpitala Miejskiego im. Józefa Strusia w Poznaniu, następnie Pracowni Nieinwazyjnej Diagnostyki Chorób Serca i Naczyń przy Oddziale Kardiologii Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. Józefa Strusia Poznaniu od października 2007 do lipca 2018. Zabiegi przezcewnikowe wykonano w Pracowni Badań Serca i Naczyń Szpitala Miejskiego im. Józefa Strusia w Poznaniu, następnie Wielospecjalistycznego Miejskiego im. Józefa Strusia w Poznaniu od lutego 2008 do lipca 2015 – 291 pacjentów.

Na wykorzystanie wyników badań uzyskano zgodę ordynatora Oddziału Kardiologii oraz kierowanika Pracowni Badań Serca i Naczyń Szpitala Miejskiego im. Józefa Strusia w Poznaniu, następnie Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. Józefa Strusia Poznaniu.

Tabela 3 przedstawia ilość chorych poddanych przezcewnikowemu zamknięciu PFO w poszczególnych latach trwania badania.

Tabela 3. Ilość chorych poddanych przezcewnikowemu zamknięciu PFO w poszczególnych latach trwania badania.

Rok	Ilośc zabiegów
2008	30
2009	41
2010	39
2011	40
2012	38
2013	40
2014	42
2015	21
luty 2008-lipiec 2015	**291**

CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA BADANYCH POPULACJI

Charakterystykę kliniczną całej badanej populacji oraz poszczególnych podgrup ostatecznie poddanych 36 miesięcznej ocenie przedstawiono w tabeli 4. Na uwagę zasługuje fakt statystycznie istotnie częstszego występowania obciążonego wywiadu rodzinnego dotyczącego udaru mózgu w podgrupie chorych

starszych (p < 0,01) oraz częstszego występowania migreny w podgrupie chorych młodszych (p < 0,01). Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic pomiędzy poszczególnymi podgrupami w odniesieniu do rozkładu płci, przebytych epizodów niedokrwiennych oraz danych uzyskanych w badaniu TEE.

Tabela 4. Charakterystyka kliniczna całej badanej populacji oraz podgrup chorych poddanuch pełnej 36-miesięcznej ocenie.

Dane kliniczne	Cała populacja N=280	Podgrupa chorych młodych (1) N=150	Podgrupa chorych starszych (2) N=130	p< 1 vs 2
Płeć				
mężczyźni	120 (43%)	60 (40%)	60 (46%)	**NS**
kobiety	160 (57%)	90 (60%)	70 (54%)	**NS**
Wiek w grupach (lata)	45±18	32±11	57±10	**0,01**
BMI	23,6±4.2	22,5±2.3	24,8±3.4	**NS**
Wartości RR				
skurczowe	128±15	127±13	130±17	**NS**
rozkurczowe	78±8	76±7	79±9	**NS**
Obciążony wywiad rodzinny (udary mózgu)	60 (22%)	20 (13%)	40 (31%)	**0,01**
Wiek wystąpienia incydentu (lata)	42±18	25±12	53±14	**0,001**
udar niedokrwienny (lata)	39±18	28±12	56±9	**0,001**
TIA (lata)	39±17	27±12	51±12	**0,01**
Wskazanie do zabiegu				
przebyty udar niedokrwienny	248 (89%)	130 (87%)	118 (91%)	**NS**
przebyty TIA	32 (11%)	20 (13%)	12 (9%)	**0,5**
Migrenowe bóle głowy	130 (46%)	90 (60%)	40 (31%)	**0,01**
Średnia wieku chorych w momencie zakładania zapinki (lata)	44±12	31±12	58±11	**0,001**
Dane z TEE				
obecność tętniaka IAS (ASA)	70 (25%)	40 (27%)	30 (23%)	NS
obecność tętniaka IAS oraz długiej zastawki Eustachiusza	50 (19%)	30 (20%)	20 (15%)	NS
przeciek P→L				
<20 pęcherzyków w LP	180 (64%)	95 (63%)	85 (65%)	**NS**
>20 pęcherzyków w LP	100 (36%)	55 (37%)	45 (35%)	**NS**

Niniejsza trzyletnia obserwacja wykazała, że największe korzyści z przezcewnikowego zamknięcia PFO zapinką Amplatza odnoszą chorzy przed 45 rokiem życia.

Ponowne przejściowe niedokrwienie mózgu (TIA) oraz udar niedokrwienny mózgu w trzyletniej obserwacji po zabiegu przezcewnikowego zamknięcia przetrwałego otworu owalnego (PFO) za pomocą zapinki Amplatza występowały rzadziej w grupie chorych młodszych (≤ 45 lat). Największe korzyści z tego zabiegu odnieśli chorzy, u których stwierdzono obecność tętniaka przegrody międzyprzedsionkowej (ASA) i/lub długiej zastawki Eustachiusza oraz większy przeciek prawo-lewy w przezprzełykowym badaniu kontrastowym. U chorych młodszych dłuższy był czas do wystąpienia ponownego incydentu niedokrwiennego mózgu oraz później pojawiały się nowe napady migotania przedsionków.

Przed zabiegiem migrenowe bóle głowy występowały częściej zarówno w całej badanie populacji jak i w podgrupie chorych młodszych. Po zabiegu bóle te

stwierdzano rzadziej u chorych młodszych, niezależnie od warunków anatomicznych i czynnościowych. Natomiast u chorych > 45 r. ż. zmniejszenie częstości występowania bólów obserwowano tylko u chorych z przeciekiem > 20 pęcherzyków oraz obecnością ASA i długiej zastawki Eustachiusza.

Poważne zdarzenia niepożądane po zabiegu przezcewnikowego zamknięcia PFO w obecnej ocenie były rzadkie. Zdarzenia niepożądane związane z okluderem wystąpiły u 6,4% chorych, niezwiązane z okluderem - u 3,6% badanych. W jednym przypadku (1,1%) doszło do tamponady serca wymagającej interwencji kardiochirurgicznej. Nie stwierdzono różnic częstości występowania powikłań między chorymi młodszymi i starszymi.

Przyjęto następujący optymalny model postępowania kwalifikacyjnego: U chorego ≤ 45 lat po kryptogennym (o nieznanej przyczynie) incydencie mózgowym (udar niedokrwienny, TIA) wykonuje się przezprzełykowe badanie echokardiograficzne z dożylnym podaniem 0,9% NaCl. W przypadku stwierdzania pęcherzyków gazu w LP we wczesnej fazie próby Valsalvy i uzyskania zgody chorego, kwalifikuje się go na zabieg.

c) Wnioski

1. Ponowne incydenty neurologiczne (TIA oraz udar niedokrwienny mózgu) po zabiegu przezcewnikowego zamknięcia przetrwałego otworu owalnego (PFO) za pomocą zapinki Amplatza, u chorych po kryptogennym niedokrwiennym incydencie mózgowym, występowały rzadziej w grupie chorych młodszych (≤ 45 lat). Największe korzyści z tego zabiegu odnieśli chorzy, u których stwierdzono obecność tętniaka przegrody międzyprzedsionkowej (ASA) i/lub długiej zastawki Eustachiusza oraz większy przeciek prawo-lewy w przezprzełykowym badaniu kontrastowym.
2. Czas do wystąpienia kolejnego incydentu neurologicznego był istotnie dłuższy u chorych młodszych.
3. Nowe incydenty napadowego migotania przedsionków występowały częściej oraz pojawiały się wcześniej u osób starszych.
4. W grupie chorych, u których pojawił się nowy napad migotania przedsionków, stwierdzono istotnie statystycznie częstsze występowanie incydentów neurologicznych w podgrupie chorych starszych, niezależnie od anatomii kompleksu PFO oraz nasilenia przecieku P→L.
5. Przed zabiegiem migrenowe bóle głowy występowały istotnie częściej zarówno w całej badanej populacji jak i w podgrupie chorych młodszych. Po zabiegu bóle te stwierdzano rzadziej u chorych młodszych, niezależnie od warunków anatomicznych oraz nasilenia przecieku P→L.
6. W podgrupie chorych starszych ponowne incydenty neurologicznie istotnie częściej były związane z wystąpieniem napadu migotania przedsionków.
7. Stwierdzono częstsze występowanie incydentów neurologicznych związanych z niecałkowitym zamknięciem kanału PFO w podgrupie chorych młodszych na poszczególnych etapach obserwacji.
8. Procedura przezcewnikowego zamknięcia PFO zapinką Amplatza jest zabiegiem bezpiecznym, o niewielkim ryzyku istotnych powikłań, niezależnie od wieku chorego.

Wyniki pracy wnoszą kolejną „cegiełkę" dla opracowania zaleceń dotyczących stosowania urządzeń zamykających PFO w prewencji wtórnej nawracających zdarzeń neurologicznych. Wspierają one zindywidualizowane podejście

terapeutyczne, uwzględniające ocenę ryzyka pacjenta: wiek, występowanie migotania przedsionków, zmiany anatomiczne i czynnościowe w badaniu TEE, ryzyko krwawienia oraz wskazują na zasadność monitorawania chorych po zabiegach przezcewnikowych.

d) Piśmiennictwo

1. Bang OY, Lee MJ, Ryoo S, Kim SJ, Kim JW: Patent foramen ovale and stroke-current status. J Stroke 2015; 17: 229–37.
2. Fisher DC, Fisher EA, Budd JH i wsp.: The incidence of patent foramen ovale in 1,000 consecutive patients. A contrast transesophageal echocardiography study. Chest 1995; 107: 1504-9.
3. Hausmann D, Mügge A, Becht I, Daniel WG Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and association with cerebral and peripheral embolic events. Am J Cardiol 1992; 70: 668–72.
4. Niewada M, Kamiński B, Kobayashi A, Członkowska A, Członkowski A: Koszty powtórnego udaru mózgu w Polsce. Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii 2002; 2:191-203.
5. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A: Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. N Engl J Med 2007; 357: 2262–8.
6. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D i wsp. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. N Engl J Med. 2013; 368:1083–91.
7. Ntaios G, Papavasileiou V, Sagris D i wsp:. Closure of Patent Foramen Ovale Versus Medical Therapy in Patients With Cryptogenic Stroke or Transient Ischemic Attack: Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke 2018; 49: 412–8.
8. Pinto F J . When and how to diagnose patent foramen ovale. Heart. 2005; 91: 438–440.
9. Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ i wsp.: Patent foramen ovale in young stroke patients. Lancet 1988; 2: 11-2.
10. Knebel F, Masuhr F, von Hausen W i wsp.: Transesophageal echocardiography in patients with cęryptogenic cerebral ischemia. Cardiovasc Ultrasound 2009; 7: 15-22.
11. Job FP, Ringelstein EB, Grafen Y et i wsp. Comparison of transcranial contrast Doppler sonography and transesophageal contrast echocardiography for the detection of patent foramen ovale in young stroke patients. Am J Cardiol. 1994; 74: 381-4.
12. Ebrahimi H A, Moghadam A H and Aredestani E: Evaluation of Patent Foramen Ovale in Young Adults with Cryptogenic Stroke. ARYA Atheroscler. 2011; 7: 74–7.
13. Lechat P, Mas JL, Lascault G i wsp. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. N Engl J Med 1988; 318:1148-52
14. Cabanes L, Mas JL, Cohen A i wsp.. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age: a study using transesophageal echocardiography. Stroke 1993; 24: 1865-73.

15. Mas JL, Arquizan C, Lamy C i wsp.: Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. N Engl J Med 2001; 345: 1740-6.
16. Chen WJ, Kuan P, Lien WP, Lin FY: Detection of patent foramen ovale by contrast transesophageal echocardiography. Chest 1992; 101: 1515-20.
17. Stone DA, Godard J, Corretti MC i wsp.: Patent foramen ovale: association between the degree of shunt by contrast transesophageal echocardiography and the risk of future ischemic neurologic events. Am Heart J 1996; 131: 158-61.
18. Devuyst G, Despland PA, Bogousslavsky J, Jeanrenaud X. Complementarity of contrast transcranial Doppler and contrast transesophageal echocardiography for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. Eur Neurol. 1997; 38: 21-5.
19. Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? Stroke 2009; 40: 2349-55.
20. Ekker MS, Boot EM, Singhal AB i wsp.: Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. Lancet Neurol. 2018; 17: 790-801.
21. Riaz IB, Dhoble A, Mizyed A, Hsu P i wsp.: Transcatheter patent foramen ovale closure versus medical therapy for cryptogenic stroke: a meta-analysis of randomized clinical trials. BMC Cardiovasc Disord. 2013; 13: 116.
22. Agarwal S, Bajaj NS, Kumbhani DJ i wsp: Meta-analysis of transcatheter closure versus medical therapy for patent foramen ovale in prevention of recurrent neurological events after presumed paradoxical embolism. JACC Cardiovasc Interv. 2012; 5: 777-89.
23. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J i wsp.: Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. N Engl J Med 2012, 15; 366: 991-9.
24. Rengifo-Moreno P, Palacios IF, Junpaparp P, i wsp.: Patent foramen ovale transcatheter closure vs. medical therapy on recurrent vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J. 2013; 34: 3342-52.
25. Khan AR, Bin Abdulhak AA, Sheikh MA i wsp.:Device closure of patent foramen ovale versus medical therapy in cryptogenic stroke: a systematic review and meta-analysis. JACC Cardiovasc Interv. 2013; 6:1316-23.
26. Mas JL, Derumeaux G, Guillon Bi wsp.: Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. N Engl J Med. 2017; 377: 1011-21.
27. Inglessis I, Elmariah S, Rengifo-Moreno PA i wsp.: Long-term experience and outcomes with transcatheter closure of patent foramen ovale. JACC Cardiovasc Interv. 2013; 6: 1176-83.
28. Capodanno D, Milazzo G, Vitale L i wsp.: Updating the evidence on patent foramen ovale closure versus medical therapy in patients with cryptogenic stroke: a systematic review and comprehensive meta-analysis of 2,303 patients from three randomised trials and 2,231 patients from 11 observational studies. EuroIntervention. 2 013 Jul 24. pii: 20130608-03. [Epub ahead of print].
29. Migliore A, Jefferson T, Cerbo M i wsp.: Implantable devices for the closure of patent foramen ovale in adults: an Italian rapid health technology assessment. Expert Rev Med Devices. 2014; 11: 151-61.
30. Rana BS, Shapiro LM, McCarthy KP, Ho SY.Three-dimensional imaging of the atrial septum and patent foramen ovale anatomy: defining the

morphological phenotypes of patent foramen ovale. Eur J Echocardiogr. 2010; 11: i19-i25.
31. De Marchis E, Di Legge S, Sallustio F i wsp.: Cryptogenic cerebral ischemia: clinical usefulness of a flexible ultrasound diagnostic algorithm for detection of patent foramen ovale. J Cardiovasc Med 2011; 12: 530-7.
32. Fazio G, Ferro G, Carità P i wsp.: The PFO anatomy evaluation as possible tool to stratify the associated risks and the benefits arising from the closure. Eur J Echocardiogr. 2010; 11: 488-91.
33. Pineda AM, Nascimento FO, Yang SC i wsp.: A meta-analysis of transcatheter closure of patent foramen ovale versus medical therapy for prevention of recurrent thromboembolic events in patients with cryptogenic cerebrovascular events. Catheter Cardiovasc Interv. 2013; 82: 968-75.
34. Lee PH, Song JK, Kim JS.: Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale: Ready for Prime Time? J Am Coll Cardiol. 2018 ; 72: 1183-5.
35. De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M i wsp.; Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. Stroke 2000; 31: 2407-13.
36. Kristensen B, Malm J, Carlberg B i wsp.: Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in northern Sweden. Stroke 1997; 28: 1702-9.
37. Carod-Artal FJ, da Silveira Ribeiro L, Braga H i wsp.: Prevalence of patent foramen ovale in migraine patients with and without aura compared with stroke patients. A transcranial Doppler study. Cephalalgia 2006; 26: 934-9.
38. Ghosh S, Ghosh AK, Ghosh SK: Patent foramen ovale and atrial septal aneurysm in cryptogenic stroke. Postgrad Med J. 2007; 83 :173-7.
39. Lamy C, Giannesini C, Zuber M i wsp.: Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. Atrial Septal Aneurysm. Stroke 2002; 33: 706-11.
40. Homma S, DiTullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Mohr JP; PICSS Investigators: Age as a determinant of adverse events in medically treated cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. Stroke 2004; 35: 2145-9.
41. Droste DW, Lakemeier S, Wichter T i wsp.. Optimizing the technique of contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. Stroke 2002; 33: 2211-6.
42. Messé SR, Silverman IE, Kizer JR i wsp.: Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology Practice parameter: recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2004; 62: 1042-50.
43. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR i wsp.: Atrial anatomy in non-cardioembolic stroke patients: effect of medical therapy. J Am Coll Cardiol. 2003; 42:1066-72.
44. Undas A, Podolec P, Zawilska K I wsp.: Altered fibrin clot structure/function in patients with cryptogenic ischemic stroke. Stroke 2009; 40: 1499-501.
45. Grygier M, Araszkiewicz A: Przegląd systemów do zamykania przetrwałego otworu owalnego najczęściej używanych w Polsce. Kardiol Inwazyjna 2017; 12:49-54.
46. Happel CM, Laser KT, Sigler M i wsp.: Single center experience: Implantation failures, early, and late complications after implantation of a partially biodegradable ASD/PFO-device (BioStar®). Catheter Cardiovasc Interv 2015; 85: 990-7.

47. Mojadidi MK, Winoker JS, Roberts SC, Msaouel P, Gevorgyan R, Zolty R.: Two-dimensional echocardiography using second harmonic imaging for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a meta-analysis of prospective studies. Int J Cardiovasc Imaging 2014; 30: 911-23.
48. Turc G, Calvet D, Guérin P, Sroussi M, Chatellier G, Mas JL; CLOSE Investigators: Closure, Anticoagulation, or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke With Patent Foramen Ovale: Systematic Review of Randomized Trials, Sequential Meta-Analysis, and New Insights From the CLOSE Study. J Am Heart Assoc. 2018: 17; pii: e008356. doi: 10.1161/JAHA.117.008356.
49. Sidia B, Saleh Ch, Meidi El Issa, and Mono ML: Management of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke: Is device closure superior to medical treatment? A brief review. Surg Neurol Int 2018; 9: 132.
50. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL; for the RESPECT Investigators: Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. N Engl J Med 2017; 377: 1022–1032.
51. Sondergaard L, Kasner SE, Rhodes JF i wsp.; for the Gore REDUCE Investigators: Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. N Engl J Med 2017; 377: 1033–1042.
52. Anantha-Narayanan M, Anugula D, Das G.: Patent foramen ovale closure reduces recurrent stroke risk in cryptogenic stroke: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. World J Cardiol 2018; 10: 41-44.
53. Kheiri B, Abdalla A, Osman M, Ahmed S, Hassan M, Bachuwa G.: Patent foramen ovale closure versus medical therapy after cryptogenic stroke: An updated meta-analysis of all randomized clinical trials. Cardiol J 2018 Mar 7. doi: 10.5603/CJ.a2018.0016.
54. Xin-Lin Zhang, Li-Na Kang, Lian Wang, and Biao Xu: Percutaneous closure versus medical therapy for stroke with patent foramen Ovale: a systematic review and meta-analysis BMC Cardiovasc Disord 2018; 18: 45,
55. Mariucci E, Donti A, Salomone L i wsp.: Recurrent Stroke after Transcatheter PFO Closure in Cryptogenic Stroke or Tia: Long-Term Follow-Up. Cardiol Res Pract 2017; 2017: 9849425.
56. Scacciatella P, Meynet I, Giorgi M i wsp.: Angiography vs transesophageal echocardiography-guided patent foramen ovale closure: A propensity score matched analysis of a two-center registry. Echocardiography 2018; 35: 834-840.
57. Taggart NW, Reeder GS, Lennon RJ, Slusser JP, Freund MA, Cabalka AK, Cetta F, Hagler DJ: Long-term follow-up after PFO device closure: Outcomes and Complications in a Single-center Experience. Catheter Cardiovasc Interv 2017; 89: 124-133.
58. De Vecchis R, Baldi C.: Unresolved or Contradictory Issues About Management of Patients With Patent Foramen Ovale and Previous Cryptogenic Stroke: Additional Randomized Controlled Trials Are Eagerly Awaited. J Clin Med Res. 2016; 8: 361-6.
59. De Vecchis R, Baldi C, Cantatrione S. Transcatheter closure of PFO as secondary prevention of cryptogenic stroke. Herz. 2017; 42: 45-50.
60. Lee PH, Song JK, Kim JS i wsp.: Cryptogenic Stroke and High-Risk Patent Foramen Ovale: The DEFENSE-PFO Trial. J Am Coll Cardiol. 2018; 71: 2335-42.
61. Mir H, Siemieniuk R A C Long C Ge i wsp.: Patent foramen ovale closure, antiplatelet therapy or anticoagulation in patients with patent foramen ovale

and cryptogenic stroke: a systematic review and network meta-analysis incorporating complementary external evidence. BMJ Open 2018; 8(7): e023761.

62. Darmoch F, Al-Khadra Y, Soud M, Fanari Z, Alraies MC.: Transcatheter Closure of Patent Foramen Ovale versus Medical Therapy after Cryptogenic Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Cerebrovasc Dis 2018; 45: 162-9.
63. Staubach S, Steinberg DH, Zimmermann W i wsp.: New onset atrial fibrillation after patent foramen ovale closure. Catheter Cardiovasc Interv 2009; 74: 889–95.
64. Lelakowska M, Komar M, Matusik PT i wsp.: Transcatheter closure of atrial septal communication: impact on P-wave dispersion, duration and arrhythmia in mid-term follow-up. Kardiol Pol 2018; 76: 1465-73.

Irenusz Jedlinski
18.03 2019