

dr hab. n. med. Andrzej Przybylski

Wydział Medyczny

Uniwersytetu Rzeszowskiego

Al. Kopisto 2a

35 959 Rzeszów

Tel. 17 8721153; mail: aprzybylski@ur.edu.pl

Ocena rozprawy doktorskiej lek. med. Marcina Dzikowskiego

**OCENA PROFILU HEMODYNAMICZNEGO
ZA POMOCĄ KARDIOGRAFII IMPEDANCYJNEJ
U PACJENTÓW Z IMPLANTOWANYM STYMULATOREM SERCA
TYPU DDD**

z Katedry i Kliniki Kardiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Wprowadzenie

Stała stymulacja serca jest leczeniem często ratującym życie oraz zapobiegającym poważnym objawom bradykardii, takim jak utraty przytomności czy zasłabnięcia. U wielu chorych, stymulacja serca umożliwia powrót do normalnej aktywności życiowej. Pomimo wieloletniego stosowania stymulacji serca w codziennej praktyce klinicznej istnieje szereg ciągle nierozwiązanych kwestii związanych z tą metodą terapii. Ważnym i wciąż nierozwiązanym problemem jest wybór optymalnego trybu stymulacji oraz miejsca stymulacji prawej komory oraz optymalne programowanie opóźnień przedsionkowo- komorowych w układach dwujamowych i resynchronizujących. W wielu pracach potwierdzono niekorzystny wpływ stymulacji prawokomorowej, zwłaszcza wierzchołkowej na niewydolność serca. Problem rozwoju niewydolności serca dotyczy zwłaszcza osób z dysfunkcją lewej komory stwierdzaną przed implantacją. W celu uniknięcia potencjalnie niekorzystnych skutków stymulacji opracowano specjalne algorytmy mające na celu zmniejszenie odsetka stymulacji prawej komory. U części chorych nie da się uniknąć stymulacji komorowej. Taka sytuacja ma miejsce u pacjentów z blokami przedsionkowo- komorowymi, gdzie stymulacja komory decyduje o ustąpieniu objawów, a często życiu chorego. Innym sposobem poprawy wyników leczenia jest zmiana miejsca stymulacji prawej komory. Można ten cel osiągnąć umieszczając elektrodę prawokomorową (PK) w innym miejscu niż koniuszek albo stosując stymulację dwukomorową (stymulacja resynchronizująca- CRT) lub pęczka Hisa. Stymulacja resynchronizująca jest terapią o udowodnionej skuteczności u chorych z niewydolnością serca. Badanie BIOPACE nie wykazało jej przewagi nad stymulacją prawokomorową u chorych bez niewydolności serca oraz wskazaniami do stymulacji wynikającymi z bloków przedsionkowo- komorowych, a więc w populacji chorych z wysokim odsetkiem stymulacji PK. Stymulacja pęczka Hisa jest metoda dosyć nową i trudno ocenić jej znaczenie kliniczne. Niewątpliwie wadą CRT i stymulacji pęczka Hisa jest większa liczba powikłań niż w przypadku standardowej stymulacji, dużo większy stopień skomplikowania układu oraz wyższy jego koszt.

Programowanie różnych wartości opóźnień przedsionkowo- komorowych było i jest przedmiotem wielu doniesień. W ostatnich latach temat ten jest trochę pomijany ze względu na tendencje do stosowanie automatycznych algorytmów zmniejszających odsetek stymulacji prawokomorowej. Prowadzi to u części chorych na nadmierne wydłużenia opóźnień przedsionkowo- komorowych i ich negatywnych konsekwencji, które są szeroko omówione w

recenzowanej pracy. Nie wykazano jednoznacznie, że stosowanie algorytmów zmniejszających odsetek stymulacji komorowej zmniejsza liczbę powikłań związanych z rozwojem niewydolności serca lub (i) występowaniem tachyarytmii nadkomorowych u chorych bez cech niewydolności serca w momencie implantacji.

Przeprowadzenie dobrych, randomizowanych badań w tej dziedzinie jest trudne lub wręcz niemożliwe do przeprowadzenia głównie z powodu niezwyklej heterogenności badanych grup. Trudno przeprowadzić dobre, prospektywne badanie uwzględniające wszystkie zmienne, takie jak: wiek, płeć, wskazania do implantacji, współistniejące choroby, odsetek stymulacji czy też lokalizację elektrody prawokomorowej. W badaniach dotyczących hemodynamiki pracy serca brak jest dobrej, prostej, powtarzalnej i nieinwazyjnej metody pozwalającej ocenić parametry hemodynamiczne zarówno w spoczynku, jak i w trakcie wysiłku. Potwierdzenie kliniczne wartości wybranej metody optymalnego programowania stymulatorów wymagałoby też długotrwałej obserwacji chorych.

Z wyżej wymienionych przyczyn, nasza wiedza na temat hemodynamiki pracy serca w czasie stymulacji oparta jest głównie na małych badaniach wykorzystujących różne metody oceny hemodynamiki. Praca lek. med. Marcina Dzikowskiego wpisuje się więc w pejzaż badań dotyczącą wpływu parametrów stymulacji na parametry hemodynamiczne pracy serca.

Omówienie rozprawy doktorskiej

Rozprawa liczy 131 stron, zawiera 29 rycin i 17 tabel oraz odnosi się do 178 pozycji piśmiennictwa. W pracy brak jest spisu tabel i rycin, co utrudnia jest czytanie i jej recenzowanie.

Dysertacja doktorska przedstawia wyniki jednośrodkowej analizy parametrów hemodynamicznych ocenianych przy pomocy kardiografii impedancyjnej u chorych po wszczepieniu dwujamowego układu stymulującego.

We **Wstępie** do przeprowadzonych badań, Doktorant omawia historię i wskazania do implantacji układów stymulujących w różnych sytuacjach klinicznych. Ciekawy szczególnie jest podrozdział przedstawiający różne metody oceny parametrów hemodynamicznych.

Wstęp napisany jest poprawnie, aczkolwiek dwie kwestie budzą pytania recenzenta:

1. Wstęp, str 19: Autor pisze: *W grupie pacjentów z chorobą węzła zatokowego i bezobjawową, łagodną bradykardią zatokową (40 - 50/min) wskazania do*

implantacji stymulatora serca są udokumentowane objawowe przejściowe zahamowania zatokowe lub blok zatokowo – przedsionkowy. Nie jest tu jasne, czy Doktorant miał na myśli bradyarytmie objawowe, czy bez objawowe.

2. Wstęp str 20: dla Recenzenta nie jest jasne, jakie jest znaczenie badania elektrofizjologicznego u chorych po zawale serca, upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory oraz blokami odnóg pęczka Hisa przy kwalifikacji do implantacji ICD.

Cele i założenia pracy

Autor stawia jeden główny cel pracy. Jest nim ocena funkcji serca u pacjentów poddawanych różnym trybom jego stymulacji a w szczególności za pomocą trybu DDD, z uwzględnieniem alternatywnego modyfikowania wybranych parametrów elektrofizjologicznych, nastawionego na optymalizację hemodynamiki.

Hipoteza badawcza zakłada, że u pacjentów z implantowanymi stymulatorami serca typu DDD promowanie rytmu własnego, poprzez zmniejszanie podstawowej częstotliwości stymulacji lub wydłużanie czasów opóźnienia przedsionkowo - komorowego nie zapewnia optymalizacji parametrów hemodynamicznych w spoczynku.

Założenia pracy są bardzo odważne, ponieważ są wyzwaniem dla obowiązującego obecnie kanonu programowania stymulatorów nakazującego promocję rytmu własnego, w szczególności zaś unikania stymulacji programowania prawej komory.

Metodyka badań

W rozdziale tym Doktorant przedstawił szczegółowo metodykę pracy z opisem stosowanych metod diagnostycznych. Metodologia pracy budzi szereg zastrzeżeń, które umieściłem w dalszej części recenzji.

Analiza statystyczna jest przeprowadzona standardowymi, uznanymi metodami. Rozdział ten nie budzi żadnych kontrowersji.

Wymogi bioetyczne przeprowadzonych badań zostały spełnione – projekt prowadzono na podstawie zgód odpowiedniej Komisji Bioetycznej.

Wyniki

Wyniki przedstawiono bardzo szeroko, wspomagając się licznymi tabelami i rycinami. Wyniki odnoszą się do postawionych celów badawczych. Liczba wykresów i tabel wynika z przyjętej metodologii pracy.

Dyskusja

Wszystkie najważniejsze wyniki zostały omówione przez Doktoranta w kolejnych akapitach tematycznych, z uwzględnieniem 178 pozycji piśmiennictwa w sposób dojrzały i wnikliwy. Jako uzupełnienie dyskusji, Doktorant zamieścił informację na temat nowatorskich aspektów pracy oraz jej ograniczeń. Jest to dobry obyczaj warsztatowy i świadczy o świadomym i krytycznym podejściu do uzyskanych wyników. Moim zdaniem powinno zostać umieszczone jeszcze ograniczenia wynikające z braku pomiarów w trakcie wysiłku oraz obserwacji odległej.

Piśmiennictwo jest dobrze dobrane i aktualne.

Wnioski

Pracę kończą następujące wnioski:

- 1. U pacjentów z implantowanym stymulatorem serca typu DDD promowanie rytmu własnego poprzez zmniejszanie podstawowej częstotliwości stymulacji lub wydłużanie czasów opóźnienia przedsionkowo - komorowego nie zapewnia optymalizacji parametrów hemodynamicznych, co potwierdza weryfikowaną w pracy hipotezę badawczą.*
- 2. U pacjentów z wszczepionym dwujamowym stymulatorem serca programowanie krótszych czasów opóźnienia przedsionkowo – komorowego pozwala na optymalizację parametrów hemodynamicznych.*
- 3. W trybie dwujamowej stymulacji serca znaczne wydłużanie czasu opóźnienia przedsionkowo – komorowego, przy zwiększanej częstotliwości stymulacji, nie zapewnia adekwatnego wzrostu rzutu serca w porównaniu do stwierdzanego przy krótszych odstępach opóźnienia przedsionkowo – komorowego.*
- 4. W trybie dwujamowej stymulacji serca uzyskanie najwłaściwszej odpowiedzi hemodynamicznej wymaga uwzględnienia uwarunkowań związanych z różną częstotliwością stymulacji, której większe wartości prowadzą do pogorszenia efektywnej funkcji hemodynamicznej, szczególnie przy wydłużonych czasach opóźnienia przedsionkowo – komorowego.*
- 5. W trybie jednojamowej stymulacji komorowej (VVI), przy braku synchronii przedsionkowo – komorowej częstotliwość stymulacji ma istotny wpływ na uzyskiwane podczas*

programowania wartości parametrów hemodynamicznych; jednak relatywnie małe, jak i duże częstotliwości stymulacji prowadzą do pogarszania parametrów hemodynamicznych.

6. Kardiografia impedancyjna jest użyteczną i relatywnie prostą metodą znajdującą zastosowanie do oceny parametrów hemodynamicznych u pacjentów po wszczepieniu dwujamowego stymulatora serca, a optymalizacja odpowiedzi hemodynamicznej w tej grupie chorych wymaga indywidualizacji.

Wnioski wypływają z pracy. Zgodne są też z założonym celem pracy. Wniosek numer 5 nie jest zgodny z celami i założeniami badania. Inne pytania do wniosków przedstawiono poniżej.

Pytania do Doktoranta

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską lek. med. Marcina Dzikowskiego przedstawiam następujące pytania:

1. Materiał i Metoda: spośród 165 chorych z implantowanymi układami stymulującymi w czasie trwania pracy do badania włączono jedynie 71, co stanowi tylko 43%. Jakie były zatem przyczyny wyłączenia chorych? Zdaniem recenzenta przedstawione kryteria wyłączenia nie tłumaczą tak małego odsetka chorych włączonych do badania.
2. Dlaczego nie wykonano pomiarów parametrów hemodynamicznych dla rytmu własnego lub sekwencji $A_{pace} - V_{Sense}$. Moim zdaniem byłoby to bardzo wartościowe dla oceny wyników badania, a zwłaszcza w kontekście polemiki z obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi programowania.
3. Proszę o uzasadnienie wykonania badania dla stymulacji w trybie VVI. Przeprowadzenie tej analizy nie jest zgodne z celami badania. Wnioski tej części badań są dosyć oczywiste i nie mają znaczenia praktycznego.
4. Czy zdaniem Doktoranta umiejscowienie elektrody komorowej nie ma znaczenia dla ustalenia optymalnych wartości opóźnienia przedsionkowo-komorowego? W badaniu Doktoranta nie uwzględniono tego aspektu. Czy istnieją dane z piśmiennictwa poświęcone tej tematyce?
5. Proszę o wyjaśnienie następującej kwestii: czy nie jest błędem metodologicznym badania zarówno chorych z niewydolnością automatyzmu serca, jak i blokami przedsionkowo-komorowymi? Czy dla chorych z niewydolnością automatyzmu jako wskazaniem do implantacji stymulatora

serca, którzy zazwyczaj nie wymagają stymulacji komorowej, wartość opóźnienia przedsionkowo- komorowego ma równie duże znaczenie jak u pacjentów z blokami przedsionkowo- komorowymi wymagającymi częstej lub stałej stymulacji komorowej?

6. Czy uzasadnione jest wyciągnięcie wniosku nr 6, jeżeli nie porównano kardiografii impedancyjnej z innymi metodami oceny hemodynamiki w czasie stymulacji?
7. W ograniczeniach badania powinna być podana informacja o braku wyników w czasie wysiłku lub innego rodzaju obciążenia. Czy kardiografia impedancyjna może być użyteczna do tego celu. Wadą badania jest też brak obserwacji odległej.
8. Jak często zdaniem Doktoranta powinno się powtarzać ocenę parametrów hemodynamicznych w czasie obserwacji odległej?

Usterki edytorskie

Podrozdział 4.2.5.5 – tytuł. Jest TTryb, winno być : tryb

Złe cytowania pozycji 8,9 i 10 (str 17). Cytowania w tekście nie odpowiadają przedstawionej bibliografii.

Strona 97: u uszku: winno być w uszku

Strona 99: fijoologicznych: winno być fizjologicznych

Dziwny i utrudniający czytania układ edytorski w części **Dyskusja** – patrz strona 94 i 102.

Niejednolite przedstawienie cytowań.

Podsumowanie recenzji

Praca doktorska lek. med. Marcina Dzikowskiego: *Ocena profilu hemodynamicznego za pomocą kardiografii impedancyjnej u pacjentów z implantowanym stymulatorem serca typu DDD* przedstawia wyniki jednośrodkowego badania dotyczącego oceny parametrów stymulacji serca przy pomocy kardiografii impedancyjnej. Doktorant wykonał niezwykle zmuśną pracę analizując dane tej bardzo różnorodnej grupy chorych. Zajmując się od wielu lat tą problematyką, przeczytałem prace z dużym zainteresowaniem. Ograniczenia i wady pracy opisałem wcześniej.

Moje komentarze wynikają w dużej mierze ze złożoności poruszonej przez Doktoranta materii oraz licznych kontrowersji na ten temat. Sądzę, że praca budząca kontrowersje i pytania jest ciekawsza i bardziej wartościowa niż badanie potwierdzające ogólnie znane fakty.

Kończąc pragnę podkreślić jeszcze raz wiedzę Doktoranta i staranność przeprowadzonych badań.

Rozprawa lek. Marcina Dzikowskiego „Ocena profilu hemodynamicznego za pomocą kardiografii impedancyjnej u pacjentów z implantowanym stymulatorem serca typu DDD” spełnia kryteria stawiane dysertacjom naukowym na stopień doktora nauk medycznych, określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z 14.03.2003 o stopniach naukowych. Stanowi ona samodzielne opracowanie problemu naukowego i wskazuje na wysoki poziom ogólnej wiedzy w tym zakresie.

Niniejszym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lekarza Marcina Dzikowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Rzeszów. 04-08-2019

Dr hab. n. med. Andrzej Przybylski

Prof. nadz Uniwersytetu Rzeszowskiego

