

Zabrze, 27 VIII 2019

Dr hab. n. med. Radosław Lenarczyk

e-mail: radle@poczta.onet.pl

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarza
Marcina Dzikowskiego pt.: „Ocena profilu hemodynamicznego za pomocą
kardiografii impedancyjnej u pacjentów z implantowanym stymulatorem
serca typu DDD ”**

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Marcina Dzikowskiego pt. „Ocena profilu hemodynamicznego za pomocą kardiografii impedancyjnej u pacjentów z implantowanym stymulatorem serca typu DDD” to bardzo ciekawa, oryginalna, perspektywna praca, oceniająca zmiany wartości parametrów hemodynamicznych, będące bezpośrednim następstwem zmian funkcji serca, a wywołane zmianami parametrów jego stymulacji.

Od czasu implantacji pierwszego sztucznego rozrusznika serca w roku 1958 roku, stała stymulacja serca uzyskała miano skutecznej i bezpiecznej metody leczenia pacjentów z chorobą węzła zatokowego, jak i z zaburzeniami przewodnictwa przedsionkowo-komorowego. Wraz ze starzeniem się społeczeństw, ale również wraz z rozwojem technologii, pod koniec XX wieku obserwowano niemal lawinowy wzrost częstości wszczepień układów stymulujących serce. W pierwszych dwóch dekadach obecnego wieku, ten trend ustabilizował się na dość stałym poziomie i np. w krajach należących do Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, w 2009 roku wszczepiano średnio 640 stymulatorów na 1 milion mieszkańców, podczas gdy 4 lata później, w 2013 roku, ta liczba była tylko nieznacznie większa i wynosiła 654 na 1 milion. Wciąż jednak obserwuje się stały wzrost liczby wszczepień w krajach Europy wschodniej (283/1 milion w 2009 i 333/1 milion w 2013 roku). W Polsce ta liczba ustabilizowała się w latach 2009-2013 na poziomie 710-719 implantacji na 1 milion mieszkańców kraju.

Nie kwestionując wartości stałej stymulacji serca jako formy terapii, nie jest ona niestety pozbawiona potencjalnych efektów niepożądanych. Abstrahując od powikłań, głównie zależnych od obecności elektrod wewnątrzsercowych, podnosi się od wielu lat potencjalnie niekorzystny wpływ długotrwałej stymulacji prawej komory na funkcję serca.

1


Publikowane w latach 80-tych i 90-tych zeszłego stulecia prace wskazują, że upośledzenie kurczliwości lewej komory oraz jej przebudowa, mogą wystąpić nawet u co dziesiątego pacjenta poddawanego długotrwałej, ponad 10-letniej stymulacji. Prawdopodobnie ten niekorzystny efekt jest jeszcze bardziej zaznaczony u pacjentów z wyjściową dysfunkcją serca. Dla tego fenomenu ukluto nawet nazwę „kardiomiopatii indukowanej stymulacją”. Oprócz znaczenia lokalizacji elektrod wewnątrzsercowych (przyjmuje się, że najbardziej niekorzystną lokalizacją jest koniuszkowe ułożenie w prawej komorze), podnoszony jest też potencjalnie protekcyjny efekt właściwego zaprogramowania parametrów stymulacji (np. opóźnienia przedsionkowo-komorowego). Niestety, dane dotyczące wpływu programowania parametrów stymulacji serca na jego funkcję nie są zbyt bogate a wyniki poszczególnych badań są rozbieżne.

Biorąc pod uwagę rozpowszechnienie stałej stymulacji serca, oraz potencjalne groźne następstwa kardiomiopatii indukowanej długotrwałą stymulacją serca uważam, że podjęty przez Doktoranta temat badawczy jest bardzo aktualny i ważny, nie tylko w aspekcie poznawczym, ale też praktyczno-klinicznym.

Praca ma typowy układ. We wstępie Doktorant przedstawia najważniejsze dane dotyczące układu bodźcotwórczo-bodźcoprzewodzącego serca, omawia epidemiologię bradyarytmii, wskazania do implantacji oraz rodzaje stymulacji, następnie koncentrując się na wpływie stymulacji na funkcję serca. Wstęp kończy omówienie powikłań stymulacji, oraz metod służących ocenie parametrów hemodynamicznych serca, ze szczególnym uwzględnieniem kardiografii impedancyjnej. Ta część pracy jest w mojej ocenie bardzo dobrze napisana, wskazuje na wysoką wiedzę Doktoranta z zakresu stymulacji serca i dobrze wprowadza do dalszych części rozprawy. Nieco niejasności i niepotrzebnego zagmatwania wdarło się we fragmenty dotyczące wskazań do implantacji, zwłaszcza u pacjentów bezobjawowych, natomiast za wzorowo napisany podrozdział, o dużym potencjale dydaktycznym, uważam ten, traktujący o wpływie stymulacji na funkcję serca.

Doktorant przyjął hipotezę badawczą głoszącą, że u pacjentów z implantowanymi stymulatorami typu DDD, promowanie rytmu własnego, poprzez zmniejszenie podstawowej częstotliwości stymulacji, lub wydłużenie czasów opóźnienia przedsionkowo-komorowego, nie zapewnia optymalizacji parametrów hemodynamicznych w spoczynku.

Cel szczegółowy pracy został sformułowany przez Doktoranta następująco:

1. 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.

Badanie miało charakter prospektywny a na jego wykonanie uzyskano zgodę właściwej dla miejsca przeprowadzenia badań komisji bioetycznej. Grupę badaną stanowiło 71 kolejnych, dorosłych chorych, hospitalizowanych w ośrodku Doktoranta, którym w okresie maj 2016-czerwiec 2017 implantowano stymulator DDD, a którzy nie mieli kryteriów dyskwalifikujących z udziału w badaniu. Średni wiek chorych stanowił 72 lata, 56% stanowili mężczyźni, u 65% wskazaniem do implantacji były zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego, u pozostałych - różne postaci dysfunkcji węzła zatokowego.

U wszystkich analizowanych pacjentów, 30 dni po implantacji stymulatora DDD przeprowadzano jego kontrolę, a ponadto dokonywano oceny parametrów hemodynamicznych (objętości wyrzutowej, pojemności minutowej i wskaźnika sercowego) dla różnych trybów stymulacji (VDD, DDD i VVI), różnych częstotliwości stymulacji, oraz różnych wartości opóźnienia przedsionkowo-komorowego (w trybie VDD i DDD). Parametry hemodynamiczne oceniano za pomocą kardiografii impedancyjnej i urządzenia Niccomo TM Cardio Screen 2000. Ponadto, oprócz wpływu parametrów stymulacji na funkcję hemodynamiczną serca, Doktorant ocenił wpływ danych demograficznych i klinicznych. Liczebność grupy badanej została wyliczona przez Doktoranta adekwatnie i wystarczająco do przeprowadzenia założonych analiz, metodyka badania została dobrana odpowiednio do zweryfikowania postawionych celów i Doktorant przedstawił ją wystarczająco szczegółowo, aby można było ją powtórzyć. Metody statystyczne dobrano prawidłowo.

Wyniki pracy Doktorant przedstawił w sposób czytelny, posiłkując się 17 tabelami i 18 rycinami (dodatkowo 10 rycin ilustruje metodykę a 1 rycina - zalecenia dotyczące wyboru optymalnego trybu stymulacji). Doktorant stwierdza, że w trybie VDD wraz z wydłużaniem opóźnienia przedsionkowo-komorowego istotnie zmniejszyły się wartości objętości wyrzutowej, pojemności minutowej i wskaźnika sercowego, oraz stwierdził obecność istotnej ujemnej korelacji pomiędzy objętością wyrzutową, częstotliwością rytmu i odstępem przedsionkowo-komorowym. Podobne zależności parametrów hemodynamicznych Doktorant stwierdził dla stymulacji w trybie DDD (oprócz stymulacji z częstością 60/min). Natomiast dla trybu VVI, Doktorant wykazał istotny spadek objętości wyrzutowej i wzrost rzutu minutowego i wskaźnika sercowego, zachodzące wraz ze

wzrostem częstotliwości stymulacji. Ponadto, badając wpływ zmiennych demograficznych, klinicznych, częstości rytmu własnego i stymulacji na wartości parametrów hemodynamicznych, stwierdził taką zależność dla częstotliwości rytmu własnego, opóźnienia przedsionkowo-komorowego, wskaźnika powierzchni ciała i wieku (tego ostatniego tylko dla trybu VDD i DDD)

Doktorant wnioskuje, że u pacjentów ze stymulatorem DDD, promowanie rytmu własnego poprzez zmniejszenie częstości stymulacji, lub wydłużenie opóźnienia przedsionkowo-komorowego, nie zapewnia optymalizacji parametrów hemodynamicznych. Doktorant podkreśla, że w trybie dwujamowej stymulacji, znaczne wydłużanie czasu opóźnienia przedsionkowo-komorowego, przy zwiększanej częstości stymulacji, nie zapewnia adekwatnego wzrostu rzutu serca, w porównaniu do krótszych odstępów przedsionkowo-komorowych, natomiast programowanie krótszych opóźnień przedsionkowo-komorowych, może na taką optymalizację pozwalać. Ponadto stwierdza on, że uzyskanie najwłaściwszej odpowiedzi hemodynamicznej wymaga dodatkowo uwzględnienia uwarunkowań związanych z częstotliwością stymulacji, której większa częstość prowadzi do pogorszenia funkcji serca. Zauważa on, że w trybie stymulacji VVI, częstotliwość stymulacji ma istotny wpływ na wartości parametrów hemodynamicznych, jednak zarówno wysokie, jak i niskie częstości pogarszają wartości tychże parametrów. W końcu Doktorant wnioskuje o wysokiej użyteczności kardiografii impedancyjnej w ocenie parametrów hemodynamicznych u pacjentów stymulowanych i relatywnej prostocie wykonania tych pomiarów.

Przedstawione przez lek. Marcina Dzikowskiego wnioski wynikają z uzyskanych wyników i odpowiadają na postawione cele badawcze, małe odstępstwo stanowi jedynie ostatni wniosek, który nie był badany w pracy

W dyskusji Doktorant w sposób ciekawy omawia uzyskane wyniki na tle danych publikowanych, cytując 178 pozycji, w większości bardzo aktualnego piśmiennictwa. Rozdział w sposób wyczerpujący dyskutuje uzyskane wyniki, rozwijając dalej w bardzo interesujący sposób poruszony już we Wstępie problem hemodynamicznych skutków wywoływanych przez zmiany parametrów stymulacji serca; ma on równocześnie dużą wartość dydaktyczną.

Ograniczenia pracy

Praca nie ma istotnych ograniczeń i większość uwag ma czysto edytorski charakter, dotycząc pojedynczych błędów literowych, czy też np. wyraźnej niechęci Doktoranta do niektórych

znaków interpunkcyjnych (szczególnie przecinków) . Z obowiązku recenzenta pragnę jedynie zwrócić uwagę na kilka drobnych kwestii:

1. Jak już wspomniano powyżej, we Wstępie Doktorant zagmatwał nieco kwestię wskazań do implantacji stymulatorów u chorych bezobjawowych.
2. Jak również wspomniałem powyżej, należałoby rozważyć ponowne zredagowanie ostatniego wniosku dystertacji, bowiem ocena przydatności i łatwość wykonania kardiografii impedancyjnej nie stanowiły celu i jako takie – nie były badane w tej pracy
3. Doktorant wykonał bardzo ciekawą analizę zależności wartości różnych parametrów hemodynamicznych, będącymi wykładnikami funkcji serca, od trybu, częstości stymulacji i opóźnienia przedsionkowo-komorowego (w trybach dwujamowych). Czy według Doktoranta, lokalizacja elektrody prawokomorowej (koniuszek vs droga odpływu vs przegroda) wpływałaby na te zależności? Czy Doktorant dokonał takiej analizy?

Przedstawione uwagi są w większości co najwyżej sugestiami do rozważenia przy dalszym opracowywaniu wyników i kolejnych publikacjach, w niczym nie umniejszając, w mojej ocenie, bardzo wysokiej wartości pracy. Niniejsza rozprawa z naddatkiem spełnia ustawowe wymogi stawiane przed dysertacjami na stopień doktora nauk medycznych a określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule naukowym w zakresie sztuki i § 6.3 Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 3 października 2014 w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz postępowaniu o nadanie tytułu profesora (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późniejszymi zmianami). Dlatego też zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, o dopuszczenie lek. med. Marcina Dzikowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, ze względu na wagę poruszonego tematu, wzorową metodykę badania i znaczenie kliniczne jego wyników, wnioskuję o nadanie wyróżnienia tej rozprawie.

Z poważaniem

Dr hab.n.med. Radosław Lenarczyk

188-321
dr hab. n. med. Radosław Lenarczyk
Katedra i Klinika Kardiologii
tel. 512 032 461