

Lublin 6 kwietnia 2018

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kutarski
prof. Katedry i Kliniki Kardiologii AM. w Lublinie

Ocena pracy na stopień doktora nauk medycznych

lek. med. Anna Gała - Sobczyk

„Ocena wartości rokowniczej dynamiki zmian wybranych czynników pozytywnej reakcji na terapię resynchronizującą u chorych z nie-niedokrwienną kardiomiopatią rozstrzeniową”

Jak powszechnie już wiadomo, niewydolność serca jest zespołem, w którym występują typowe objawy podmiotowe oraz przedmiotowe wynikające z nieprawidłowej czynności serca. Starzenie się społeczeństwa oraz coraz to lepsze leczenie kardiologiczne przedłuża życie pacjentów i zwiększa liczbę chorych z niewydolnością serca. Wystąpienie jawnych klinicznie objawów niewydolności serca pogorsza jakość życia, powoduje przedwczesną niezdolność do pracy i pogarsza rokowanie odległe.

Istotne zaburzenia przewodzenia w obrębie komór (a głównie blok lewej odnogi pęczka Hisa czy konwencjonalna stymulacja prawokomorowa) powodując asynchronię skurczu komór jest czynnikiem znacząco pogarszającym funkcję zwłaszcza niewydolnego już serca. Zjawisko asynchronii występuje u około 20% pacjentów z niewydolnym sercem.

W latach 90-tych ub. wieku powstała koncepcja tzw. resynchronizacji komór przy pomocy jednoczesnej stymulacji obu komór serca (tzw. stymulacji resynchronizującej), która to w 2003 r (po publikacji wyników kilku trajali) zaakceptowana została przez FDA jako uznana metoda leczenia wyselekcjonowanej grupy chorych z niewydolnością serca. Pierwotne wskazania do terapii resynchronizującej opracowane przez Filipa Rittera i Serge Caseau z Paryża były znacznie ostrzejsze w porównaniu ze współczesnymi (zastoinowa, lekooporna niedokrwienna lub idiopatyczna kardiomiopatia w III lub IV klasie czynnościowej NYHA, QRS > 150 ms z powodu LBBB lub stymulacji prawej komory, dodatkowe jedynie kryteria stanowiły: EF < 35%, MR (> 450 ms?), skrócony czas napełniania LK (< 200 ms ?) i rozkurczowa mitralna fala zwrotna). Do 1999 r. parametry echokardiograficzne były

kryterium dodatkowym („kiwające się serce” i niska EF stanowiły dwa główne kryteria echokardiograficzne). W pierwszych liczących dziesiątki i setki obserwowanych grupach chorych (największa to *French Pilot Study*) nie było pojęcia non-responders. W latach 2000-2002 doszły kolejne kryteria echokardiograficzne jak: opóźnienie wyrzutu aortalnego o >150 ms, opóźnienie międzykomorowe >100 ms. W latach 2002-2004 szliśmy w kierunku: optymalnej lokalizacji elektrod, obowiązywały te same kryteria, rosła rola programowania (pojawia się pierwsza jednostka z programowanym VV *delay*). Nie rozszerzano jeszcze wskazań choć już toczyły się wielkie trajale. Za brak oczekiwanej reakcji na CRT uznawano wówczas: złą kwalifikację (dyskineza a nie asynchronia elektryczna), złą lokalizację elektrody LV bądź nieskuteczną stymulację lewej komory. W latach 2001-2002 – badania ECHO, które wykazały obecność asynchronii u 60% pacjentów z niecałkowitym blokiem lewej odnogi, u 70 % - z blokiem prawej odnogi pęczka Hisa i 40% pacjentów z blokiem przedniej wiązki lewej odnogi - podważyły wartość ostrych kryteriów elektrokardiograficznych i skłoniły do poszerzenia kryteriów i asynchronii i wskazań co terapii resynchronizującej. Wraz z ostatecznym przyjęciem podstawowego kryterium: QRS >130 ms - liczba kandydatów wzrosła ale i pojawili się pacjenci z brakiem oczekiwanej reakcji na CRT (czyli *non-responderzy*). Nieco trywializując dylematem okresu przełomu było czy stosując ostrzejsze kryteria pozbawić część pacjentów szansy na poprawę stanu zdrowia czy też lecząc większą liczbę chorych liczyć się z tym, że u części z nich nie będzie spodziewanej poprawy - kwestia wielkości „oczek w sieci” czy w sieć i bogactwa społeczeństwa. Kilka dużych trajali w tym PROSDPECT (2008 r) podważyło wartość pojedynczych kryteriów echokardiograficznych asynchronii jako decydującego kryterium i powrócono do elektrokardiograficznych kryteriów asynchronii skurczu serca (asynchronii skurczu komór). Druga wątpliwość wciąż istniejąca to KIEDY włączać terapię resynchronizującą. Czy u chorych w III klasie czynnościowej NYHA (poprawa wyraźniejsza, ale krótsze przeżycia) czy już w II okresie (mniej wyraźna poprawa, dłuższe przeżycia). Pomimo zbadania ogólnych prawidłowości nadal nie mamy jasności czy lepiej „trochę” wcześniej (czyli już), czy lepiej „trochę” opóźnić implantację systemu.

Te wątpliwości bardzo mocno uzasadniają dokonywanie (i przede wszystkim publikowanie) takich opracowań jak praca lek. med. Anna Gała – Sobczyk, również celem przybliżenia lekarzom tej metody leczenia.

Oddana mi do recenzji **praca doktorska lek. med. Anna Gała – Sobczyk** liczy 75 stron i posiada typowy i bardzo przejrzysty układ. Szczegółowy spis treści umożliwia

sprawne poruszanie się po pracy. Umieszczony na początku pracy wykaz skrótów ułatwia korzystanie z dalszej części pracy.

Wstęp, stanowiący przegląd i podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat nagłej śmierci sercowej i metod jej zapobiegania, podzielony jest dla ułatwienia korzystania na podrozdziały. Najwięcej miejsca Autorka poświęciła omówieniu CRT jako terapii poprawiającej rokowanie w niewydolności serca, kwalifikacji do tej metody leczenia, trudnościami z ujednoczeniem kryteriów pozytywnej odpowiedzi na CRT jak i jej dynamiką.

Za **cel pracy** Autorka postawiła obserwacja wyselekcjonowanej grupy chorych z niewydolnością serca o nie-niedokrwiennej etiologii, zakwalifikowanych do terapii resynchronizującej, obejmującą: 1. ocenę dynamiki zmian stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP), klasy czynnościowej wg NYHA, dystansu przebytego w teście 6-minutowego marszu oraz wybranych parametrów echokardiograficznych w odpowiedzi na terapię resynchronizującą w obserwacji 3-letniej i 2. ocenę wartości rokowniczej wybranych kryteriów pozytywnej odpowiedzi na CRT ocenianych w 3-cim i 6-tym miesiącu terapii w obserwacji 3-letniej.

Przyjęta i zastosowana **metodyka badań** nie budzi zastrzeżeń. Baza danych umożliwiająca późniejsze opracowanie statystyczne wyników zawiera informacje zawarte w dokumentacji medycznej (historie choroby, kartoteki) i wyniki prowadzonych prospektywnie badań podczas ambulatoryjnych wizyt kontrolnych. Ocenie podlegali chorzy, którzy przeżyli minimum 3 miesiące od czasu wdrożenia CRT a wartości badanych parametrów oceniano sześciokrotnie w okresie 36 miesięcy. Złożony, pracochłonny i kłopotliwy sposób zdobywania informacji może tylko budzić podziw dla Doktorantki.

Wyniki badań przedstawiono w formie jednego rozdziału. Uzyskane wyniki Autorka przedstawiła również w postaci 5 tabel (pierwsza tabela zawiera zwarty schemat metodyki badania) i 31 bardzo przejrzystych, dokładnie opisanych rycin.

Badania wykazały m. in., że największe pozytywne zmiany w funkcjonowaniu układu krążenia po implantacji układu resynchronizującego wykazały stężenie NT-proBNP, klasa czynnościowa wg NYHA, dystans przebyty w teście 6-minutowego marszu oraz wybrane parametry echokardiograficzne, jak: frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF), wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (LVEDD) i objętość końcoworozkurczowa lewej komory (LVEDV) - obserwowano w ciągu pierwszych 3-6 miesięcy CRT i ta korzystna odpowiedź zachodziła dalej przez cały okres obserwacji, zwłaszcza w grupie responders. W

badanej grupie, w zależności od ocenianego kryterium odpowiedzi na CRT, pozytywną odpowiedź na terapię wykazano u 40 do 75% chorych.

Wartość predykcyjną w rokowaniu odległym miały: w ocenie wyjściowej: klasa czynnościowa NYHA, czas trwania zespołu QRS oraz stężenie NT. W ocenie po 3 miesiącach: spełnienie echokardiograficznych kryteriów odpowiedzi na CRT [\downarrow LVESV $>$ 15% i \uparrow LVEF \geq 15% oraz stężenie NT-proBNP. W ocenie po 6 miesiącach: spełnienie echokardiograficznych kryteriów odpowiedzi \downarrow LVESV $>$ 15%, \uparrow LVEF \geq 15%, klasa czynnościowa NYHA, czas trwania zespołu QRS, objętość końcoworozkurczowa lewej komory [LVEDV] i LVESV, wymiar końcoworozkurczowy lewej komory [LVEDD], LVEF i stężenie NT-proBNP. Wynik oceny czynnościowej (\downarrow NYHA \geq 1 lub \uparrow $>$ 10 % 6MWD) nie miał znaczenia rokowniczego w ocenie zarówno po 3 jak i po 6 miesiącach.

Wyniki badań Autorka podsumowuje udokumentowanymi **wnioskami**, że (cytuję dosłownie): „1. Największą odpowiedź na terapię resynchronizującą obserwuje się w pierwszych 3-6 miesiącach leczenia. Zachodzi ona dalej zwłaszcza w grupie responders. 2. Do czynników rokowniczych w grupie chorych z CRT ocenianych przed włączeniem terapii należą klasa czynnościowa wg NYHA, stężenie NTproBNP oraz szerokość zespołu QRS. 3. Kryteria pozytywnej odpowiedzi oparte jedynie na parametrach echokardiograficznych (\downarrow LVESV $>$ 15%, \uparrow LVEF \geq 15 %), oceniane zarówno w trzecim jak i szóstym miesiącu terapii mają wartość predykcyjną rokowania w tej grupie chorych. W szóstym miesiącu dodatkowo wartość rokowniczą ma kryterium superresponse (\downarrow LVESV $>$ 30 % oraz \downarrow NYHA \geq 1)”.

Uwagi ogólne. Po szczegółowym zapoznaniu się z treścią pracy stwierdzam że:

- Temat pracy jest nadal aktualny a praca bardzo potrzebna
- Praca ze względu na swoją wartość i merytoryczną i praktyczną powinna zostać opublikowana w impaktowanym piśmie kardiologicznym
- **Wstęp pracy** w sposób właściwy wprowadza w zagadnienie i jasno z niego wypływa celowość zaplanowanych i przeprowadzonych badań
- **Metodyka** została dobrana właściwie do pełnej realizacji celów pracy
- **Badania** przeprowadzone zostały rzetelnie, a ilość uzyskanych (ciekawych) wyników zmusiła Autorkę do pomysłowego zaprezentowania ich głównie w mieszanej formie graficzno-tabelarycznej

- **Wyniki** zostały przedstawione w sposób bardzo czytelny. Na podkreślenie zasługuje wkład pracy Autorki w nadanie ich prezentacji estetycznej szaty graficznej. Sposób opracowania wyników, a ściślej sposób doboru (w miarę jednorodnej) grupy pacjentów, podporządkowany został nadrzędnemu celowi jakim było przedstawienie ich w sposób jak najczytelniejszy w postaci rozprawy doktorskiej. Poza wyrazami podziwu nie mam żadnych uwag do (dojrzałej) formy zaprezentowania wyników badań.
- **Dyskusja** napisana została ciekawie i zawiera przegląd aktualnego piśmiennictwa dotyczącego przedmiotu badań.
- **Wnioski** (szczegółowe) zostały wyciągnięte prawidłowo, znajdują uzasadnienie w wynikach badań i stanowią odpowiedź na cele pracy

Uwagi czy bardziej refleksje dotyczące wyników i dodatkowych wniosków praktycznych z pracy doktorskiej

W Metodyce pominięto (prawdopodobnie celowo, żeby nie komplikować badania) analizę obrazów radiologicznych zawierających dane o ostatecznym położeniu elektrod, zwłaszcza elektrody lewokomorowej. Lokalizacja „idealna” zwiększa efektywność hemodynamiczną stymulacji resynchronizującej a lokalizacja „suboptymalna” (najlepsza z osiągalnych, ale nie idealna) może nieco zmniejszać efektywność resynchronizacji. W tym, jak i innych badaniach badacze zmuszeni są przyjąć „na wiarę”, że lokalizacja elektrod jest najlepszą z możliwych.

Praca poza niepodważalnymi wnioskami, niejako „przy okazji” stworzyła okazję do wyciągnięcia pary wniosków praktycznych.

Po pierwsze udowodniła, że badając dokładnie pacjenta z implantowanym układem resynchronizującym już po 3 miesiącach daje się wyłonić podgrupę pacjentów słabiej reagujących lub nie reagujących na ten rodzaj stymulacji. Takich pacjentów należy hospitalizować w Ośrodku prowadzącym to leczenie (macierzystym), sprawdzić dokładnie funkcjonowanie układu a przede wszystkim za pomocą RTG-skopii ocenić położenie i wzajemną relację końcówek elektrod, a w razie wątpliwości wykonać powtórny wenografię dorzecza zatoki wieńcowej i rozważyć możliwość repozycje elektrody lewokomorowej lub nawet obu elektrod. W terminie późniejszym w związku ze zjawiskiem wrastania elektrod szansa ich repozycji jest znacznie mniejsza.

Po drugie. Patrząc na ryciny 1-20 ma się nieodparte wrażenie, że non-responderzy mieli wszystkie wskaźniki wydolności serca i układu krążenia gorsze niż responderzy. I tu rodzi się pytanie: czy to nie efekt zbyt późnego wdrożenia tej metody leczenia? Czy gdybyśmy wykonali zabieg wcześniej odpowiedź hemodynamiczna i losy pacjentów byłyby inne. Czy czekając na brak odpowiedzi na maksymalną farmakoterapię postępujemy właściwie? Przepiękne ryciny zmuszają do myślenia i refleksji a o to chodzi również w pracy naukowej.

Praca ma układ konwencjonalny. W rozdziale Wyniki przedstawiono wyniki, w rozdziale Dyskusja przedstawiono ich (siłą rzeczy) skrótowe omówienie. Wydaje się, że nieznaczne złamanie kanonów i dodanie czegoś w rodzaju krótkiego „komentarza autorskiego” ułatwiłoby interpretację jasno i czytelnie przedstawionych wyników przede wszystkim pozwoliłoby poznać opinię Autorki na temat przyczyn i mechanizmów zaobserwowanych (na pewno momentami mocno złożonych) zależności.

Podsumowanie uwag recenzenckich. Powyższe uwagi nie umniejszają wartości pracy, obecnie przedstawionej mi do oceny w formie pracy doktorskiej, którą uważam za bardzo dobrą bądź wręcz wybitną.

Tak wnikliwe i wszechstronne badania (jednoośrodkowe) nad względnie dużą aje jednorodną dużą grupą pacjentów poddanych leczeniu przy pomocy CRT i ich losami zostały wykonane po raz pierwszy w naszym kraju. Stanowią one bardzo istotny i wartościowy przyczynek do badań nad leczeniem przy pomocy stymulacji resynchronizującej a ich wyniki oprócz wartości poznawczych mają również istotne znaczenie popularyzatorskie w odniesieniu do cennej metody leczenia.

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska lek med. **Anny Gała - Sobczyk „Ocena wartości rokowniczej dynamiki zmian wybranych czynników pozytywnej reakcji na terapię resynchronizującą u chorych z nie-niedokrwienną kardiomiopatią rozstrzeniową”** odpowiada w pełni wymogom stawianym pracom dysercyjnym na stopień doktora nauk medycznych.

W związku z powyższym mam zaszczyt wystąpić do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach o przyjęcie pracy **„Ocena wartości rokowniczej dynamiki zmian wybranych czynników pozytywnej reakcji na terapię resynchronizującą u chorych z nie-niedokrwienną kardiomiopatią rozstrzeniową”** jako rozprawy doktorskiej i

dopuszczenie jej Autorki – lek med. **Anny Gała - Sobczyk** st. asystenta II Katedry i Oddziału Klinicznego Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Katowicach do następnych etapów przewodu doktorskiego.

Pozwalam sobie złożyć wniosek (o ile Pozostali Recenzenci uznają podobnie) o uznanie pracy doktorskiej w postaci wyróżnienia i ewentualnej nagrody.

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kutarski
specjalista kardiolog
ul. Perłowa 14, 21-002 Marysin
gm. Żabków, woj. Lubelskie
tel./fax: 081 742 77 47 e-mail: a.kutarski@yvel.pl.com

