

dr hab. n. med. Andrzej Przybylski,

prof. nadz. Uniwersytetu Rzeszowskiego

Klinika Kardiologii,

Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 2 w Rzeszowie,

Wydział Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego

Al. Kopisto 2a

35 959 Rzeszów

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

Ocena rozprawy doktorskiej lek. med. Krystyny Krzemień - Wolskiej

Rokowanie u chorych z implantowanym kardiostymulatorem i zachowaną funkcją skurczową
lewej komory w obserwacji odległej..

**Z II Kliniki Kardiologii i Oddziału Klinicznego Kardiologii.
Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko- Dentystycznym w Zabrze.
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.**

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 wymienionych korzyści, stała stymulacja serca obarczona jest sporym odsetkiem powikłań. Obok powikłań okołozabiegowych oraz późnych powikłań związanych z obecnością elektrod w układzie sercowo- naczyniowym (infekcje, niedrożności żyłne), ważnym i wciąż nierozwiązanym problemem jest wybór optymalnego trybu stymulacji oraz miejsca stymulacji prawej komory. Istnieje szereg doniesień wskazujących na niekorzystny wpływ stymulacji prawokomorowej, a zwłaszcza wierzchołkowej na niewydolność serca. Problem rozwoju niewydolności serca dotyczy zwłaszcza osób z dysfunkcją lewej komory stwierdzaną już przed implantacją. W celu uniknięcia potencjalnie niekorzystnych skutków stymulacji opracowano specjalne algorytmy mające na celu zmniejszenie odsetka stymulacji prawej komory. Takie algorytmy mogą być skuteczne, gdy wskazaniem do implantacji jest niewydolność automatyzmu serca lub napadowy blok. W przypadku utrwalonych zaburzeń przewodzenia przedsionkowo- komorowego stymulacja komorowa jest konieczna dla życia chorego, stąd możliwość zastosowania powyższych algorytmów jest znikoma. Drugą próbą poprawy wyników leczenia jest zmiana miejsca stymulacji prawej komory. Można ten cel osiągnąć umieszczając elektrodę prawokomorową (PK) w innym miejscu niż koniuszek, stosując stymulację dwukomorową (stymulacja resynchronizująca- CRT)) lub pęczka Hisa. Stymulacja resynchronizująca jest terapią o udowodnionej skuteczności u chorych z niewydolnością serca. Niestety badanie BIOPACE nie wykazało jej przewagi nad stymulacją prawokomorową u chorych ze wskazaniami do stymulacji serca 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. Rozwiązaniem dobrym wydaje się więc pozawierzchołkowa lokalizacja elektrody PK. Niestety, również na ten temat istnieje szereg sprzecznych doniesień przytoczonych przez Doktorantkę w dysertacji. Podobne kontrowersje dotyczą również trybu stymulacji (dwu czy jednojamowa).

Brak jednoznacznych wyników badań w tej, wydawało by się stosunkowo starej i często stosowanej metodzie leczenia, jest prawdopodobnie spowodowany niezwykła

heterogennością badanych grup. Trudno przeprowadzić dobre, prospektywne badanie uwzględniające wszystkie zmienne, takie jak: wiek, płeć, wskazania do implantacji, współistniejące choroby, odsetek stymulacji, lokalizację elektrody, czy szereg innych. Dla miarodajnej oceny niezbędna jest też długotrwała obserwacja chorych.

Z wyżej wymienionych przyczyn, nasza wiedza na temat długoterminowych efektów leczenia stałą stymulacją serca opiera się w dużej mierze na badaniach retrospektywnych. Prace badawcze lek. med. Krystyny Krzemień- Wolskiej doskonale wpisuje się w pejzaż badań uzupełniając naszą wiedzę dotyczącą odległych losów chorych po wszczepieniu układu stymulującego.

Omówienie rozprawy doktorskiej

Rozprawa doktorska oparta jest na dwóch pracach poświęconych odległej obserwacji chorych ze wszczepionym układem stymulującym. Obie prace zostały opublikowane w recenzowanych, znajdujących się na liście filadelfijskiej czasopismach posiadających Impact Factor, odpowiednio 0,776 i 4,252. Dodatkowo opatrzona jest wstępem, omówieniem wyników, ich dyskusją oraz wnioskami. Części te napisane są logicznie i w sposób ciekawy i jasny spajają opublikowane prace.

Cele badania

Autor stawia jeden główny cel pracy. Jest nim próba określenia czynników ryzyka zgonu u chorych z implantowanym kardiostymulatorem w obserwacji 4-letniej.

O celowości badania napisałem powyżej (Wprowadzenie).

Metodyka badań

W rozdziale tym Doktorantka przedstawiła szczegółowo metodykę pracy z dokładnym opisem stosowanych metod diagnostycznych.

Dysertacja jest oparta na retrospektywnej analizie 621 chorych ze wszczepionym w latach 2006-2008 układem stymulującym w jednym ośrodku, czyli II Klinice i Katedrze ŚUM.

Z badania wykluczono chorych:

1. z chorobami współtowarzyszącymi wpływającymi na przewidywaną długość życia,
2. nadużywające alkoholu lub innych środków odurzających,
3. ze źle kontrolowanymi chorobami psychicznymi,
4. z ostrym zespołem wieńcowym w ciągu ostatnich 6 miesięcy)
5. frakcją wyrzutową lewej komory < 40%.
6. wszczepionym stymulatorem typu AAI.

Nie mam uwag do metodyki badań.

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.

Dyskusja i wyniki

Wyniki badań zostały opublikowane w dwóch recenzowanych publikacjach, więc nie jest celowym ich kolejne recenzowanie. Zwłaszcza, że Doktorantka ograniczenia swojej pracy. Jest to dobry obyczaj warsztatowy i świadczy o świadomym i krytycznym podejściu do uzyskanych wyników.

W dyskusji przedstawiono znaczenie prac i ich wyników na tle innych publikacji, ze szczególnym uwzględnieniem wyników wielośrodkowych badań randomizowanych.

Wnioski

Na podstawie przedstawionych badań i opublikowanych prac Doktorantka sformułowała następujące wnioski:

- 1.U zyskane wyniki przemawiają za korzystną rolą pozawierchołkowej lokalizacji końcówki elektrody prawokomorowej, zwłaszcza u mężczyzn poniżej 80-tego roku życia.
- 2.S tymulacja fizjologiczna stosowana zgodnie ze wskazaniami wiąże się z lepszym rokowaniem w obu grupach wiekowych w badanym okresie obserwacji.
- 3.Gorsze rokowanie kobiet grupy 80 (+) może wynikać z nieadekwatnie niskiego odsetka implantowanych kardiostymulatorów dwujamowych, predyspozycji do



powikłań zakrzepowo-zatorowych związanych z płcią oraz niskim odsetkiem terapii p/zakrzepowej.

4.C chorzy w podeszłym wieku, a w szczególności podgrupa kobiet, odnosi korzyść związaną z poprawą przeżycia po zastosowaniu ACE-I.

5.P powyższe spostrzeżenia, zwłaszcza wpływ miejsca lokalizacji i stymulacji komory prawej na rokowanie odległe wymagają potwierdzenia w kolejnych badaniach.

W ocenie recenzenta wnioski są wyważone, wynikają z uzyskanych wyników i odpowiadają postawionym celom badawczym. W większości są one zgodne z dotychczasową wiedzą i w wartościowy sposób ją uzupełniają.

Pytania do Doktoranta

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską lek. med. Krystyny Krzemień Wolskiej przedstawiam następujące pytania:

1. Chorzy ze wszczepionym układem stymulującym typu AAI byli wyłączeni z badania. Jaki był odsetk wszczepionych układów stymulujących tego typu, zwłaszcza w grupie > 80 roku życia?
2. Doktorantka podaje, że głównym wskazaniem do wszczępienia stymulatora w grupie osób > 80 roku życia była choroba węzła zatokowego, to dlaczego przeważała układ stymulujący typu VVI?
3. Czy stymulacja VVI i lokalizacja koniuszkowa nie była wybierana przez operatorów *apriori* u pacjentów gorzej rokujących, co wpłynęło na wyniki pracy?
4. Czy wyniki pracy Doktorantki przyczyniły się do zwiększenia odsetka stymulatorów DDD wszczepianych u chorych powyżej 80 roku życia?
5. Mniejsze uwagi zawarto wcześniej w szczegółowej części recenzji i nie wymagają one odpowiedzi Doktoranta.
6. W czasie lektury dysertacji znaleziono pewne niedociągnięcia edytorskie, niw wymagają one jednak szczególnej uwagi.

Podsumowanie recenzji

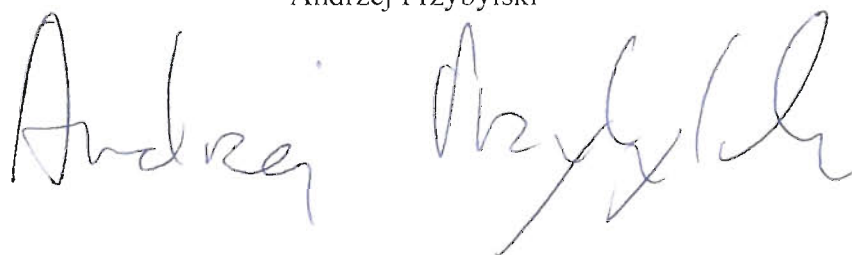
Rozprawa lek. Krystyny Krzemień - Wolskiej: *Rokowanie u chorych z implantowanym kardiostymulatorem i zachowaną funkcją skurczową lewej komory w obserwacji odległej* spełnia kryteria stawiane dysertacjom naukowym na stopień doktora nauk medycznych, określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z 14.03.2003 o stopniach 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 z Oddziałem Lekarsko – Dentystycznym Śląskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lekarz Krystyny Krzemień - Wolskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Rzeszów, 2018-02-27

dr hab. n. med. prof. nadz. UR

Andrzej Przybylski



KIEROWNIK
Kliniki Kardiologii z Pododdziałem
Ostrych Zespołów Wieńcowych
dr hab n. med. prof. UR Andrzej Przybylski