

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. Krystyny Krzemień-Wolskiej

„Rokowanie u chorych z implantowanym kardiostrymulatorem i zachowaną funkcją skurczową lewej komory w obserwacji odległej”

Stała stymulacja serca stosowana u ludzi w leczeniu zaburzeń rytmu przebiegających ze stałymi bądź napadowym zwolnienieniami rytmu serca czy też jego przerwami - liczy sobie równo 60 lat.

Wiele jej aspektów; zarówno tych korzystnych i tych mniej korzystnych poznano znacznie wcześniej bo już w latach trzydziestych ob. wieku. Następstwa asynchronii przedsionkowo-komorowej i między-komorowej były znane i opisane (na podstawie badań u psów). Jednak rozwój techniczny stymulacji stałej przebiegał początkowo znacząco wolno. Pierwsze obserwacje wskazywały, że pogorszenie hemodynamiki u chorych ze stałą stymulacją lewej (!) komory nie jest aż tak wyraźne. Dopiero po wprowadzeniu wewnątrzsercowej stymulacji prawej komory (znacznie prostszej technicznie) zaczęło odślaniać drugie oblicze stymulacji (w skrajnej postaci tzw. kardiomiopatii postymulacyjnej). Niemniej, stymulatory przez 20 lat były proste, jednojamowe, jednoelektrodowe a elektrody były na tyle niedoskonałe, że jedynym miejscem względnie pewnej fiksacji ich końcówki był wierzchołek prawej komory. Trzeba sobie uświadomić, że w latach 60-tych i 70-tych stymulatory nie miały funkcji programowania. Pracowały rytmem sztywnym a funkcja hamowania przez natywny rytm komór pojawiła się realnie w drugiej połowie lat 70-tych. Stymulacja przedsionkowo-komorowa zwana dwujamową – pojawiła się na początku lat 80-tych. Nowsze, znacznie droższe typy stymulatorów zaczynały się rozpowszechniać w Polsce około 5-10 lat później niż w krajach Europy Zachodniej. Jedno, co się nie zmieniło – to pacjenci – kandydaci do leczenia stymulacją. Od zawsze przeważała płęć męska, u męzczyzn

częściej występowały bloki A-V a kobiety wymagające stymulatora były starsze i znacząco przeważała u nich choroba węzła zatokowego. Koniec lat 70-tych i początek 80-tych to wprowadzenie stałej stymulacji LEWEGO przedsionka (Artur Moss). Klasyczna, łatwiejsza i prostsza stymulacja uszka prawego przedsionka pojawiła się znacznie później. I znowu paradoks. Podobnie jak ze zmianą stymulacji lewokomorowej na stymulację prawokomorową – tak i zamiana stymulacji lewo-predsionkowej na prawo-predsionkową ujawniło proarytmiczne działanie takiej stymulacji (napady migotania przedsionków). Jeszcze w latach 90-tych (już era programowanych stymulatorów) wierzono, że wolna, preferujący nawet natywną umiarkowaną bradykardię nie przynosi wyraźnie negatywnych następstw klinicznych. Było to raczej prawdą w odniesieniu do chorych z chorobą węzła zatokowego (> 40% pacjentów). Ale i wieloletnie przyzwyczajenia legły u podstaw mniej czy bardziej konserwatywnych decyzji lekarskich akceptujących ze wszech miar niefizjologiczną ale prostą stymulację komorową. Oczywiście znacząca część (60% - 70%?) pacjentów może i mogła być stymulowana w trybie izolowanej stymulacji przedsionkowej ale chwilowo pomijam to zagadnienie bo w ocenianej pracy nie ma takich pacjentów. W każdym razie, nawet badania wsteczne (np. Rejestr Duński ale i podobne również) wykazały że nadal w Europie Zachodniej u kobiet częściej stosuje się prostą stymulację komorową, choć powinna ona zostać zarezerwowana dla pacjentów z przewlekłym migotaniem przedsionków i bradyarytmią. Tak więc praca Autorki doskonale wpisuje się tematycznie w nadal aktualną problematykę (wiedza z wcześniejszych badań, trajali, rejestrów kontra tradycja, przyzwyczajenie a czasem zwykły brak zaangażowania i pokusa zrobienia czegoś najprostszego).

Oddana mi do recenzji **praca doktorska lek. med. Krystyna Krzemień-Wolskiej** posiada nietypowy względem dotychczasowych tradycji ale bardzo ciekawy i przejrzysty układ (dwie prace opublikowane w impaktowanych czasopismach medycznych z pierwszym autorstwem Doktorantki – wbudowane w konwencjonalny układ dysertacji). Szczegółowy spis treści umożliwia sprawne poruszanie się po pracy.

Wstęp, stanowi mocno skrócony przegląd i podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat stosowanych dawniej i obecnie typów i sposobów stymulacji; nieco więcej miejsca Autorka poświęciła zagadnieniu stymulacji fizjologicznej (w popularnym rozumieniu tego określenia). Wstęp ma charakter skrócony by uniknąć powtórzeń, gdyż wbudowane w pracę dwie publikacje posiadają swoje wstępy.

Cel pracy Wobec istniejących różnic w codziennej praktyce lekarskiej (pomiędzy ośrodkami nawet w tym samym kraju czy województwie) - Autorka postawiła przed sobą prześledzenie losów pacjentów leczonych stymulacją stałą, uwzględniając nie tylko wpływ wieku, płci pacjentów, chorób współistniejących ale szeregu innych czynników klinicznych i zbadanie ich wpływu na wystąpienie końcowych punktów badania w okresie 4-letnim. Najciekawszym było zbadanie wpływu lokalizacji końcówki elektrody prawo-komorowej na losy pacjentów.

Przyjęta i zastosowana **metodyka badań** nie budzi zastrzeżeń. Badania miały charakter retrospektywnej analizy i w żadnym stopniu nie wpłynęły na sposób leczenia chorych. Baza danych umożliwiająca późniejsze opracowanie statystyczne wyników zawiera informacje zawarte w dokumentacji medycznej (historie choroby, kartoteki) i wyniki badań prowadzonych badań podczas ambulatoryjnych wizyt kontrolnych. Złożony, pracochłonny i kłopotliwy sposób zdobywania informacji może tylko budzić podziw dla Doktorantki.

Wyniki badań przedstawiono w formie 6 tabel i 8 rycin. W pracy „Prognosis of patients with implanted pacemakers in 4-year observation. Influence of location of right ventricle pacing site”: 4 tabel i 3 rycin oraz w pracy „Prognostic factors in patients with implanted pacemaker after 80 years of age in a 4-year follow-up”: 2 tabel i 5 rycin.

Badania Autorki wykazały, że w grupie chorych poniżej 80-go r.ż. do korzystnych parametrów prognostycznych należą: płeć żeńska, implantacja kardiostymulatora dwujamowego oraz stosowanie doustnych antykoagulantów. Na ryzyko wcześniejszego zgonu w całej grupie chorych wpływ miały: zaawansowany wiek, konieczność insulinoaterapii, a także wyższe stężenie kreatyniny. W podgrupie mężczyzn korzystny wpływ na losy pacjentów miały: poza-wierchołkowa lokalizacja końcówki elektrody prawokomorowej a niekorzystny – kreatyninemia. W podgrupie kobiet ochronne korzystny wpływ miało stosowanie doustnych antykoagulantów i statyn. Krótszy czas przeżycia obserwowano u kobiet starszych i z niższym stężeniem sodu.

W całej grupie pacjentów powyżej 80-tego r.ż. wykazano, że protekcyjny efekt wywierały: współistnienie nadciśnienia tętniczego i zastosowanie stymulatora dwujamowego jak również wyższe stężenie hemoglobiny. Niekorzystnie zaś prognozowały: wyższe stężenie glukozy na czczo oraz płeć żeńska. W grupie kobiet lepsze rokowanie miały osoby z ze stymulatorem dwujamowym oraz stosujące ACE- i z brakiem anemii. Czynnikiem ryzyka zgonu była wyższa glikemia na czczo. W grupie mężczyzn (podobnie jak w całej grupie pacjentów po 80-tym r.z.) lepsze rokowanie miały osoby z rozpoznany nadciśnieniem

tętnicznym. Tyle suchych wyników. W podsumowaniu i omówieniu uzyskanych wyników Autorka podkreśla protekcyjny wpływ pozawierchołkowej lokalizacji elektrody prawokomorowej w grupie mężczyzn poniżej 80-tego roku życia, oraz gorsze rokowanie kobiet w grupie osiemdziesięciolatek. Niezmiernie ciekawym okazało się wykazanie tzw. paradoksu nadciśnienia tętniczego w grupie osiemdziesięciolatek, zwłaszcza u mężczyzn. W całej grupie chorych Autorka zaobserwowała korzystny wpływ stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny, statyn oraz antymetabolitów witaminy K; odwrotny efekt miała konieczność stosowania furosemidu.

Dodatkową uzyskaną istotną obserwacją jest korzystny wpływ zgodnej ze wskazaniami stymulacji fizjologicznej, wykazany w całej grupie chorych do 80-tego roku życia oraz u kobiet w starszej grupie wiekowej. To właśnie nieproporcjonalnie mały udział stymulacji fizjologicznej u kobiet w wieku powyżej osiemdziesięciu lat (około trzykrotnie większa liczba implantowanych kardiostymulatorów jednojamowych w stosunku do liczby chorych z utrwalonym migotaniem przedsionków) oraz niski odsetek stosowanych leków przeciwzakrzepowych może być odpowiedzialny za ich gorsze rokowanie.

Podstawowymi informacjami płynącymi z przeprowadzonych analiz są: protekcyjny wpływ pozawierchołkowej lokalizacji elektrody prawokomorowej w grupie mężczyzn poniżej 80-tego roku życia oraz gorsze rokowanie kobiet w grupie osiemdziesięciolatek. Istotne znaczenie ma wykazanie tzw. paradoksu nadciśnienia tętniczego w grupie osiemdziesięciolatek, zwłaszcza mężczyzn. W całej grupie chorych Autorka potwierdziła korzystny wpływ stosowania w leczeniu inhibitorów konwertazy angiotensyny, statyn oraz antymetabolitów witaminy K oraz, zaś konieczność stosowania furosemidu wiązało się z niekorzystnym rokowaniem.

Ważnym jest zauważenie korzystnego wpływu tzw. stymulacji fizjologicznej, wykazanego w całej grupie chorych do 80-tego roku życia oraz u kobiet w starszej grupie wiekowej. Jak słusznie podkreśla Autorka to właśnie nieproporcjonalnie mały odsetek zastosowanej stymulacji fizjologicznej u kobiet w wieku powyżej osiemdziesięciu lat (ok. trzykrotnie większa liczba implantowanych kardiostymulatorów jednojamowych w stosunku do liczby chorych z utrwalonym migotaniem przedsionków) oraz (dramatycznie - rzecz można) niski odsetek stosowanych leków przeciwzakrzepowych wydaje się być odpowiedzialnymi za ich gorsze rokowanie.

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

- Temat pracy jest nadal aktualny a praca potrzebna i ma znaczenie praktyczne. Ponadto stanowi niejako fotografię „real life” elektrostymulacji (stosowanej) w Polsce u progu XXI wieku
- Wyniki badań Autorki ze względu na ich wartość i merytoryczną zostały już opublikowane w dwóch pismach posiadających liczący się Impact Factor (co w pewnym sensie ułatwia pracę Recenzentom)
- **Wstęp pracy** w sposób skrótowy ale wystarczający (jak pisałem) 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 wystarczyła na dwie prace, które razem tworzą logiczną całość
- **Wyniki** zostały przedstawione w sposób bardzo czytelny. Na podkreślenie zasługuje estetyka szaty graficznej. Poza wyrazami podziwu nie mam żadnych uwag do formy zaprezentowania opublikowanych już wyników badań (to samo uznali poprzemi recenzenci akceptujący ostateczną formę obu prac do druku).
- **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 trudności z pozyskaniem wyników i dodatkowych acz nieuniknionych ograniczeń pracy

Autorka bardzo ambitnie podeszła do bardzo trudno „badalnego” tematu. Potwierdzony wpływ wieku pacjentów i chorób współistniejących (cukrzyca, niewydolność nerek) nie budzą wątpliwości i zgodne są z wiedzą medyczną. Mniej jasny (choć niepodważalny) jest związek nadciśnienia tętniczego z lepszym rokowaniem (wpływ plejotropowego działania stosowanych leków?). W pracy (ograniczenie metodyczne nie do ominięcia) jest niezbyt dokładna analiza napadów migotania przedsionków w porównywanych grupach pacjentów. Współczesne stymulatory (przynajmniej te średniej i wyższej klasy) pozwolą ocenić występowanie nawet „niemych” / bezobjawowych napadów, które to często bywają nadal niezauważone a istotnie wpływają na rokowanie jeżeli pacjent

nie otrzymuje leczenia antykoagulacyjnego). Ocena zjawiska możliwa jedynie podczas „celowanego” prospektywnego badania a nie przy wstecznej analizie. Nawiasem mówiąc stwierdzony dramatycznie niski odsetek antykoagulacji u pacjentów z wiadomym migotaniem przedsionków oddaje trudności realizacji standardów zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Drugim czynnikiem na pewno wpływającym na wszystkie punkty końcowe badania jest odsetek stymulacji prawo-komorowej (niezależnie czy pacjent otrzymał układ jedno- czy dwujamowy). Podobnie jak w przypadku monitorowania nawrotów arytmii przedsionkowej przez urządzenie w dawniejszych czasach analiza tego ważnego wskaźnika była niemożliwa. Należy przypomnieć, że każda zmiana programu stymulatora kasuje statystyki jego pracy a więc możliwa jest jedynie w okresie pomiędzy wizytami kontrolnymi. Wiele współczesnych stymulatorów posiada (często automatycznie włączającą się) funkcję unikania zbędnej stymulacji komorowej. Co z kolei utrudnia ocenę odległych efektów wierzchołkowej i pozawierzchołkowej stymulacji. To o czym wspominam to tylko pewne ograniczenia techniczne ważnej i ciekawej pracy. Pragnę podkreślić, że w tej dziedzinie nie ma prac „idealnych metodycznie” z powodu bardzo wielu niepokonywalnych ograniczeń.

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.

Publikacja wyników w dobrych pismach kardiologicznych potwierdza i uzasadnia to stwierdzenie.

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska lek med. **Krystyny Krzemiń-Wolskiej** „**Rokowanie u chorych z implantowanym kardiostymulatorem i zachowaną funkcją skurczową lewej komory w obserwacji odległej**” odpowiada w pełni wymogom stawianym pracom dyplomacyjnym 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 „**Rokowanie u chorych z implantowanym kardiostymulatorem i zachowaną funkcją skurczową lewej komory w obserwacji odległej**” jako rozprawy doktorskiej i dopuszczenie jej Autorki – lek med. **Krystyny Krzemiń-Wolskiej** 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 87 47; e-mail: a.kutarski@cyfrowy.com

