



UNIVERSITY OF RZESZOW
FACULTY OF MEDICINE

35-959 Rzeszów, ul. Warszawska 26 A
tel. (017) 872 19 41

(017) 872 19 42

dr hab n. med Sebastian Stec, prof UR., FESC

ul. Chrzanowskiej 26a, 37-700 Przemyśl

smstec@wp.pl

tel: +48600298022

Katedra Elektroradiologii, Wydział Medyczny,

Uniwersytet Rzeszowski

30 sierpnia 2016

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

Pani mgr Anny Nowek-Ratajskiej z Uniwersytetu Medycznego w Łodzi:

Tytuł: Elektrokardiograficzne czynniki prognostyczne pozytywnej odpowiedzi na terapię resynchronizującą serca

Przewlekła, skurczowa niewydolność serca (CHF) jest epidemią XXI wieku, której leczenie stanowi istotne wyzwanie współczesnej kardiologii. Co kilka lat aktualizowane są wytyczne dotyczące terapii CHF. Terapia resynchronizująca (CRT) jest jedną z najbardziej rozwijających się technik zabiegowych prowadzących do poprawy rokowania chorych oraz jakości życia. Podstawowymi „klasycznymi” kryteriami kwalifikującymi do wszczęcia CRT jest obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory ($EF < 35\%$), czas trwania zespołu QRS > 120 (130) msec oraz kliniczna ocena niewydolności serca według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA) w klasie II, III, (IV) przy optymalnym leczeniu farmakologicznym i przewidywanym czasie przeżycia > 12 mey w dobrej kondycji psychofizycznej. W dużych, randomizowanych badaniach potwierdzono jednoznacznie korzyści z CRT przy jednoczesnym określeniu znacznego, sięgającego od 35%-50% odsetka chorych, którzy nie odpowiadają na leczenie CRT i są kwalifikowani jako „non-responders”. Trwają

poszukiwania prostych, powtarzalnych i powszechnie dostępnych wskaźników rokowniczych pozwalających przewidzieć kliniczną, echokardiograficzną lub standardowo zdefiniowaną pozytywną odpowiedź na CRT przed wykonaniem tej wysokospecjalistycznej, związanej z istotnym ryzykiem powikłań i drogiej procedury medycznej.

Doktorantka podjęła badanie, mające na celu ocenę wybranych parametrów elektrokardiograficznych przewidujących pozytywną odpowiedź na standardowe wskazania do terapii resynchronizującej. W oparciu o własny materiał prospektywnie ocenianych 40 chorych, oceniała wyjściowe parametry EKG, ECHO serca i charakterystykę kliniczną oraz jakość życia chorych (standardowym kwestionariuszem SF-36) w okresie przed wszczęciem CRT i w obserwacji 6-cio miesięcznej. Celem pracy była analiza wartości rokowniczej wybranych parametrów elektrokardiograficznych dla przewidywania pozytywnej klinicznej, echokardiograficznej i standardowo zdefiniowanej odpowiedzi na CRT w obserwacji 6-cio miesięcznej. Autorka w analizie EKG posłużyła się programem do analizy EKG w istotnym powiększeniu. Przedstawiła bardzo szczegółowo metodykę pomiarów parametrów elektrokardiograficznych w tekście pracy i na kilku rycinach. Metodyka analizy EKG i doboru chorych świadczy o bardzo dobrej znajomości epidemiologii, kryteriów kwalifikacji i prowadzenia kontroli chorych z CRT. Materiał stanowiła oceniana prospektywnie grupa 40 chorych z zaawansowaną skurczową niewydolnością serca zakwalifikowana do wszczęcia CRT w roku 2014 w Klinice Elektrokardiologii CKD Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Praca zawiera przejrzyste przedstawione aktualne kryteria kwalifikacji chorych do wszczęcia układu stymulującego resynchronizującego. Autorka posługuje się przy tym polszczyzną w sposób zrozumiały i poprawny, mimo, że przedstawiany temat dotyczy zagadnień z dziedziny elektrokardiografii, elektroniki i niewydolności serca zdominowanych przez słownictwo anglojęzyczne lub jego zapożyczenia. Dla podkreślenia trudności językowych, z którymi zmuszona była zmagać się autorka wskazuje używanie pojęcia „non-responder”, które nie zostało uwzględnione i przetłumaczone w polskich słownikach językowych. Poszukiwanie kryteriów elektrokardiograficznych dla grupy „responderów” - „odpowiadających na leczenie” lub „wrażliwych na zastosowane leczenie” - stanowiło podstawowy cel pracy. Dodatkowymi celami pracy było: 1) porównanie responderów vs non-responderów terapii resynchronizującej wg klasyfikacji echokardiograficznej i klinicznej, oraz 2) określenie wpływu wybranych czynników klinicznych na uzyskanie pozytywnej odpowiedzi na terapię resynchronizującą serca.



W pracy nie przedstawiono charakterystyki wszczepianych urządzeń do CRT w zakresie zakresie CRT-P (wyłącznie stymulacja resynchronizująca) lub CRT-D (stymulacja resynchronizująca+funkcja kardiowertera-defibrylatora). Brak opisu jakichkolwiek interwencji urządzeń w zakresie arytmii komorowych i nadkomorowych sugeruje wyłącznie implantację urządzeń typu CRT-P.

Dane chorych włączonych do badania były zbierane prospektywnie, a analizę statystyczną przeprowadzono prawidłowo stosując analizy jednoczynnikowe i wieloczynnikowe oraz analizę grup z uwzględnieniem testów χ^2 (z poprawką Yatesa), Fishera oraz wielowymiarowego modelu regresji logistycznej.

Porównując wiele parametrów klinicznych, ponad 80 parametrów elektrokardiograficznych i kilkanaście parametrów echokardiograficznych doktorantka uzyskała bardzo interesujące wyniki. Okazało się, że po 6 miesiącach 50% pacjentów zakwalifikowano jako pozytywnie odpowiadających na leczenie wg klasyfikacji łączonej, a 85% pacjentów jako pozytywnie odpowiadających na leczenie wg klasyfikacji klinicznej. Spośród wszystkich analizowanych zmiennych istotność statystyczną potwierdzono dla: 1) czasu od szczytu załamka R do szczytu załamka S (RS, w ms) w odprowadzeniu II (II RS, $p = 0,02$) oraz 2) V3 (V3 RS, $p = 0,04$). Punktem odcięcia dla rozróżnienia grup responder vs non-responder dla parametru II RS była wartość 90 ms, a dla parametru V3 RS – 45 ms. Średnią wartością II RS u responderów było 69 ms ($SD \pm 32,6$ ms), a u non-responderów 42,5 ms ($SD \pm 34$ ms) ($P < 0,05$). Natomiast średnie wartości parametru V3 RS to 48 ms ($SD \pm 17,4$ ms) u responderów i 37,5 ms ($SD \pm 17,4$ ms) u non-responderów ($P < 0,05$). Pozostałe, bardzo liczne (ponad 80) parametry elektrokardiograficzne okazały się nieistotne statystycznie w analizie dotyczącej responderów wg klasyfikacji łączonej. W analizie dotyczącej responderów wg klasyfikacji klinicznej istotnym statystycznie czynnikiem okazało się położenie elektrody lewokomorowej: 65 % responderów klinicznych miało elektrodę lewokomorową zlokalizowaną w segmencie środkowo-bocznym ($p < 0,03$). Warto zauważyć, że położenie to nie zostało odnotowane u żadnego z non-responderów klinicznych.

Doktorantka udokumentowała, że spośród prostych parametrów elektrokardiograficznych odstęp mierzony od szczytu załamka R do szczytu załamka S w odprowadzeniach V3 i II jest istotnym czynnikiem prognostycznym pozytywnej odpowiedzi na CRT. Pozostałe czynniki elektrokardiograficzne nie miały wpływu na uzyskaną odpowiedź na CRT. Nie wykazano

istotnego znaczenia innych czynników demograficznych i klinicznych na rokowanie. Istotnym czynnikiem prognostycznym pozytywnej odpowiedzi na CRT, według analizy responderów w klasyfikacji klinicznej, była lokalizacja położenia elektrody lewokomorowej w żyłę na ścianie środkowo-bocznej lewej komory. Dodatkowo odsetek responderów klinicznych był zdecydowanie wyższy niż responderów w klasyfikacji łączonej uwzględniającej poprawę frakcji wyrzutowej lewej komory (EF).

Zaprezentowane przez Autorkę wyniki, mają istotne znaczenie praktyczne. Chorych zakwalifikowanych do wszczepienia CRT należy poddać prostej ocenie elektrokardiograficznej: 1) czasu trwania zespołu QRS, 2) oceny występowania typowego bloku lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB) lub nie-LBBB, 3) ocenić odstęp R-S w odprowadzeniu V3 i II, oraz 4) ocenić możliwość implantacji elektrody do segmentu środkowego ściany środkowo-bocznej lewej komory (np. podczas przedzabiegowej koronarografii- ocena napływu żylnego w późnej fazie, lub podczas tomografii komputerowej serca z oceną naczyń żylnych, lub podczas śródoperacyjnej wenografii zatoki wieńcowej). Na uwagę zasługuje fakt, że pacjenci kwalifikowani według standardowych kryteriów mogą w ponad 85% liczyć na poprawę wskaźników klinicznych i parametrów jakości życia w obserwacji 6-cio miesięcznej, co może stanowić dodatkowy czynnik motywujący chorych i lekarzy do podjęcia tej formy terapii. Dodatkowo u chorych z grupy non-responders poprawę można spodziewać się po zmianie lokalizacji elektrody lewokomorowej w okolicę segmentu środkowego ściany środkowo-bocznej lewej komory lub inną wyznaczoną innymi metodami. Występowanie bardzo wielu definicji grupy responders po CRT oraz różnice w czasie obserwacji po implantacji urządzenia stanowią istotną trudność w określeniu zasad postępowania w grupie non-responders. Ograniczenia te przedstawia w sposób dokładny Autorka we wstępie i dyskusji.

Praca ma typowy, bardzo przejrzysty układ, liczy 90 stron, 8 tabel, 30 rycin. Bibliografia zawiera 99 pozycje piśmiennictwa, w tym kilka pozycji z polskich ośrodków. We wstępie Doktorantka w interesujący sposób omawia aktualne poglądy na temat terapii resynchronizującej w niewydolności serca. Przedstawia dane dotyczące charakterystyki klinicznej i rokowania chorych po wszczepieniu CRT. Z porównania wyników dużych badań wieloośrodkowych i wytycznych wynika celowość podjęcia zaproponowanych przez Autorkę badań. Istotną zaletą pracy jest to, że badanie miało charakter prospektywny, dotyczyło polskiej populacji, oraz że obejmowało również odległą, 6-miesięczną obserwację.

Ograniczeniem pracy jest nieliczna grupa badana, która jednak w warunkach jednego polskiego ośrodka referencyjnego jest bardzo liczna i wystarczająca dla podjęcia badań.

Wyniki pracy przedstawiono na 27 stronach. Dyskusja liczy 6 stron. Autorka trafnie zestawia wyniki własnych obserwacji z danymi uzyskanymi przez innych badaczy oraz badania wieloośrodkowe i kliniczne badania randomizowane. Pracę podsumowuje Autorka 4 wnioskami. Najistotniejszym wnioskiem z pracy jest potwierdzenie możliwości przewidzenia pozytywnej odpowiedzi na CRT na podstawie analizy jedynie 2 dodatkowych parametrów EKG oraz kliniczną pozytywną odpowiedź na CRT u ponad 85% chorych prawidłowo, zgodnie z wytycznymi zakwalifikowanych do CRT. Drugim bardzo ważnym wnioskiem jest stwierdzenie, że powodzenie terapii CRT zależy od implantacji końcówki elektrody lewokomorowej do segmentu środkowego ściany środkowo-bocznej lewej komory.

W pracy nie uwzględniono połączonego parametru oceny odstępu R-S w odprowadzeniu II i V3. Wydaje się, że taka podanaliza mogłaby zwiększyć wartość rokowniczą EKG w przewidywaniu odpowiedzi na CRT.

Pod względem metodycznym przyjęto arbitralne powiększenie EKG jednak nie podano powtarzalności pomiarów (intra- i inter-observer variability). Zasługuje na uwagę, że dwa parametry elektrokardiograficzne z zapisie EKG można ocenić w sposób prosty. Nie potwierdzono wartości rokowniczej oceny odstępu szczyt R-S V1 wykazywanej w innych, większych publikacjach. W pracy nie przedstawiono dokładnego podziału na ponowne hospitalizacje z powodu zaostrzeń CHF (n=2) w grupie responder lub non-responder. Redukcja hospitalizacji z powodu (wyłącznie) zaostrzeń CHF stanowi podstawowy punkt końcowy (oprócz zgonu) dla oceny skuteczności leczenia CHF i CRT. Nieliczne ponowne hospitalizacje z powodu zaostrzeń CHF nie wpłynęły na wyniki końcowe badania. Poprawa jakości życia, u aż 85% może wynikać również z częstszych kontroli i kontaktu ze służbą zdrowia (inżynier, pielęgniarka, lekarz) i optymalizacji leczenia. W ograniczeniach badania nie podano porównania wyników EF i QOL z populacją chorych którzy odmawiali wszczepienia CRT mimo występowania wskazań. Brak jest oceny markeru niewydolności serca NT-Pro-BNP lub BNP, która mogłaby dodatkowo określać korzyści z terapii CRT. Ze zrozumiałych względów etycznych i metodycznych Autorka nie mogła porównać wyników u chorych z wyłączonym trybem stymulacji resynchronizującej.

Drobne uwagi wymienione w mojej recenzji nie umniejszają wartości pracy. Uważam, że cel i metodyka badań, analiz wyników oraz dojrzałość dyskusji, dowodzą dobrego

przygotowania metodologicznego do prowadzenia badań naukowych oraz gruntownej znajomości omawianej problematyki.

Przedstawiona praca odpowiada wymaganiom stawianym wobec rozpraw na stopień doktora nauk medycznych.

Przedstawiam Radzie Naukowej wniosek o dopuszczenie Pani mgr. Anny Nowek-Ratajskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

z wyrazami szacunku

Prof. UR, dr hab. n. med.
Sebastian Stec, FESC
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista kardiologii
elektrofizjologia
nr prawa wyk. zawodu 24025
smstec@wp.pl; tel. 600 198 021



dr hab. n. med Sebastian Stec, Prof UR, FESC

Katedra Elektromedycyny, Wydział Medyczny, Uniwersytet Rzeszowski, Rzeszów.

