

dr hab. n. med. Maciej Sterliński

Klinika Zaburzeń Rytmu Serca

Instytut Kardiologii, Warszawa

Ocena rozprawy doktorskiej **mgr Anny Nowek-Ratajskiej**

**Elektrokardiograficzne czynniki prognostyczne pozytywnej  
odpowiedzi na terapię resynchronizującą serca**

z Klinika Elektrokardiologii

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

## Wprowadzenie

Objawowa niewydolność serca (CHF) dotyczy 2-4% populacji europejskiej. Terapia resynchronizująca (CRT) stanowi bardzo cenną metodę w leczeniu wybranych pacjentów z CHF oraz obniżoną frakcją wyrzutu lewej komory ( $\leq 35\%$ ) i zaburzeniami przewodnictwa śródkomorowego. Obowiązujące obecnie zalecenia ESC, dotyczące rozpoznawania i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca (*Ponikowski P i wsp. Eur Heart J. 2016 Jul 14;37(27):2129-200.*), wskazują, że zdecydowanie preferowanymi kandydatami do CRT *de novo* są chorzy z rytmem zatokowym, blokiem lewej odnogi pęczka Hisa; tym bardziej jeżeli  $QRS_{LBBB} > 150$  ms. Morfologia  $QRS_{LBBB}$  o czasie trwania 130-150 ms jest sytuacją o niższym poziomie dowodowym korzyści. Morfologie zespołu QRS inne niż LBBB i i czas jego trwania  $\geq 130$  ms są wskazaniem klasy II do terapii resynchronizującej.

Zalecenia na podstawie klasy i mocy dowodowej wskazań stanowią cenną ogólną informację odnośnie oczekiwanych korzyści i potencjalnej odpowiedzi na terapię resynchronizującą. W praktyce klinicznej spotykamy się cały czas z pacjentami, u których efekt CRT jest gorszy od oczekiwanego lub nawet go brak. Wszelkie próby wyznaczenia czynników predykcyjnych takiego stanu rzeczy – zanim przeprowadzimy u chorego złożony zabieg – są bardzo cenne i pożądane.

Z tego powodu zaproszenie do recenzji rozprawy doktorskiej mgr Anny Nowek-Ratajskiej przyjąłem z dużym zainteresowaniem. Doktorantka postawiła sobie za cel pracy ocenę klinicznej odpowiedzi na CRT w porównaniu do wybranych badań dodatkowych, a przede wszystkim – do badania 12-odprowadzeniowego EKG, które jak sama podkreśla: „[...] cechuje ekonomia i prostota [...] wykonania. Tym samym dostępna i tania metoda diagnostyczna, jaką jest znany od ponad 100 lat [...] zapis EKG, może okazać się cennym wsparciem w procesie kwalifikacji i oceny odpowiedzi chorych po CRT”

## Omówienie rozprawy doktorskiej

Rozprawa jest zwarta, ma układ typowy, liczy 90 stron, 8 tabel i 30 rycin oraz odnosi się do 99 pozycji piśmiennictwa.

Doktorantka przedstawiła w niej ocenę odpowiedzi na terapię resynchronizującą wg wybranych różnych kryteriów, w grupie 40 chorych, oraz analizę wartości predykcyjnej odpowiedzi na CRT parametrów: elektrokardiograficznych, echokardiograficznych i techniczno-zabiegowych.

We **Wstępie** do przeprowadzonych badań, mgr Anna Nowek-Ratajska omówiła bardzo przystępnie najważniejsze kryteria kwalifikacji do CRT oraz różnorodne definicje odpowiedzi na terapię resynchronizującą. Ze względu na czas, w którym doktorantka przygotowała dysertację, cytowane stanowiska ESC dotyczą okresu do 2015 roku włącznie.

Szczególnie muszę podkreślić z uznaniem przedstawienie w tabeli nr 1 licznych kryteriów oceny odpowiedzi na terapię resynchronizującą, stosowanych w dotychczasowych badaniach oraz krytyczne omówienie ich przydatności. Drugim cennym elementem wstępu jest podrozdział poświęcony poprawie jakości życia (QoL) u chorych z CRT, jako ważnemu i niekiedy zagadkowemu elementowi odpowiedzi na leczenie. Wzrost poczucia zdrowia i satysfakcja z życia stanowią humanistyczne oblicze medycyny, a jakże często nie są doceniane przez nas przy analizie korzyści ze stosowanego leczenia.

Wstęp do rozprawy mógłby stanowić dobrą, poszerzoną pracę pogładową. Przeprowadzona przez Doktorantkę wprowadzenie pozwala przede wszystkim jednak na uzasadnienie celu i narzędzi badawczych.

## **Cele badania**

Doktorantka rozprawy sformułowała trzy główne cele badawcze, jakimi są:

1. *Ocena przydatności badanych parametrów elektrokardiograficznych standardowego 12 odprowadzeniowego zapisu EKG w przewidywaniu pozytywnej odpowiedzi na terapię resynchronizującą serca.*
2. *Porównanie odsetka responderów vs non-responderów terapii resynchronizującej wg klasyfikacji echokardiograficznej a klinicznej.*
3. *Ocena wpływu wybranych czynników klinicznych na uzyskanie pozytywnej odpowiedzi na terapię resynchronizującą serca.*

Cele nr 1 i 2 badania są dobrze sformułowane; uważam jednak, że cel nr 3 – choć formalnie poprawny - jest bardzo ogólny i od ponad 20 lat jest to główny cel badań nad CRT; wolałbym aby brzmiące zbyt enigmatycznie „wybrane czynniki kliniczne” zastąpiono konkretnymi, nazwami zaplanowanych: badań lub postępowania.

Jako ciekawostkę dodam, że gdy wprowadzi się do bazy *pubmed* treść celu nr 3 otrzymuje się 1137 pozycji piśmiennictwa\*

*\*[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=\(resynchronization%5BTitle%5D\)%20ND%20response%5BTitle%2FAbstract%5D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=(resynchronization%5BTitle%5D)%20ND%20response%5BTitle%2FAbstract%5D)*

## **Metodyka, badana grupa oraz wyniki**

Badana grupa, składająca się z n=40 chorych, jest o niewielkiej, ale akceptowalnej liczebności w odniesieniu do zabiegowej metody leczenia oraz złożoności i czasochłonności przeprowadzonych badań i obserwacji.

Kryteria włączenia i wyłączenia nie budzą zastrzeżeń. Doktorantka nie kwalifikowała do badania pacjentów mających wskazania do CRT klasy IIb, czyli chorych z QRS<sub>non-LBBB</sub> 120-150 ms (wg obecnych zaleceń z 2016 powinno to być: 130-150 ms), co

jest bardzo zasadne z punktu widzenia racjonalnego stosowania metody jaką jest CRT. Z drugiej strony dopuszczenie do analizy chorych z dużą rozpiętością czasu trwania zespołu QRS o morfologii LBBB oraz pacjentów z non-LBBB wprowadza dużą niejednorodność dla analizy elektrokardiograficznej.

Metody wykorzystane do zbadania wyznaczonych celów uważam za prawidłowo dobrane. Jako punkty końcowe podlegające ocenie po 6 miesiącach od zabiegu w analizie odpowiedzi na CRT wybrano:

1. stan kliniczny pacjentów (NYHA),
2. parametry pochodzące z ECHO serca: EF, LA, RA, LVEdV, LVEsV, IM, IT, LVdD, LVsD (objaśnienia skrótów w rozprawie doktorskiej),
3. kwestionariusz oceny jakości życia SF-36,
4. epizody arytmii, hospitalizacje, rytm wiodący pacjenta, %Ap oraz %BiV.

Wyjściowo analizowano szczegółowo:

1. 12-odprowadzeniowy powierzchniowy zapis EKG oraz
2. badania/parametry jak w punktach 1,2,3 powyżej.

Oceniane parametry stanowią zespół danych klinicznych bardzo często wykorzystywanych w pracach dotyczących odpowiedzi na CRT; jak już wspomniałem wysoko oceniam ewaluację jakości życia oraz użycie narzędzia badawczego, jakim jest kwestionariusz SF-36. Ocena QoL była elementem wszystkich najważniejszych badań randomizowanych z zakresu CRT.

Rycinę 2 przedstawiającą przykładowy (?) zapis EKG uważam za zbyt popularyzatorską jak na rangę rozprawy doktorskiej. Ryciny 5 i 6 przedstawiające rozkład lokalizacji elektrod prawo- i lewokomorowych mają charakter wyników i powinny się znaleźć w takim właśnie rozdziale.

Przyjęta przez Autorkę definicja odpowiedzi na CRT powinna się znaleźć w części **Metodyka** a nie pomiędzy wynikami.

Brak jest informacji o aspektach bioetycznych prowadzonych badań.

Uzyskane wyniki przedstawiono bardzo szeroko, wspomagając się licznymi tabelami i rycinami. Wyniki odnoszą się konsekwentnie do postawionych celów badawczych.

Metody statystyczne są proste i rutynowo stosowane i nie budzą większych zastrzeżeń. Zabrakło mi jednak wykorzystania analizy wieloczynnikowej (*patrz: pytania do Doktorantki*)

Ryciny takie jak nr 7,10,27, przedstawiające graficznie odsetki dwóch podgrup na wykresie „tortowym” wydają się zbędne.

## Dyskusja

Uzyskane wyniki zostały omówione przez Doktorantkę w bardzo ciekawy i dojrzały sposób, w oparciu o 99 aktualnych pozycji piśmiennictwa, które zostało dobrane dobrze. W rozprawie, jako uzupełnienie dyskusji nie zabrakło też omówienia ograniczeń pracy, co jest eleganckim obyczajem a świadczy o wnikliwym i krytycznym podejściu do uzyskanych wyników.

## Wnioski

Pracę podsumowują cztery wnioski, mające oparcie w uzyskanych wynikach i zgodne z celami pracy. Są to następujące konkluzje:

- 1. Czas mierzony w zapisie EKG od szczytu załamka R do szczytu załamka S w odprowadzeniach V3 i II jest istotnym czynnikiem prognostycznym pozytywnej odpowiedzi na CRT w klasyfikacji opartej na poprawie EF ocenianej echokardiograficznie. Pozostałe czynniki elektrokardiograficzne nie mają wpływu na uzyskaną odpowiedź na terapię.*
- 2. Czynniki demograficzne, farmakoterapia oraz występujące choroby współistniejące nie mają wpływu na efekt terapii CRT.*
- 3. Odsetek responderów klinicznych - w klasyfikacji uwzględniającej jedynie ocenę jakości życia, jest zdecydowanie wyższy niż responderów w klasyfikacji łączonej uwzględniającej poprawę ocenianą echokardiograficznie.*
- 4. Istotnym czynnikiem prognostycznym pozytywnej odpowiedzi na CRT, wg analizy responderów w klasyfikacji klinicznej, jest lokalizacja położenia elektrody lewokomorowej w żyłę na ścianie środkowo-bocznej lewej komory.*

Nie sposób jednak oprzeć się wrażeniu, że jakiegokolwiek wnioski, formułowane na podstawie analizy niejednorodnej, 40-osobowej grupy leczonej CRT, powinny być bardzo wyważone. Wniosek 1, mimo istotności statystycznej ma tu bardzo małą moc dowodową dla jednoznacznych stwierdzeń. Wniosek 2 wydaje się przeczyć całej dotychczasowej wiedzy na temat CRT i brzmi zbyt rewolucyjnie jak na badanie oparte na kilkudziesięciu przypadkach.

Wniosek nr 3 jest moim zdaniem bardzo cenny. Od wielu lat zastanawiamy się nad fenomenem istotnej poprawy samopoczucia w rezultacie zastosowania CRT u chorych, którzy pozostają nadal bardzo ciężko chorzy na „mierzalne parametry” ich choroby. Wniosek nr 4 jest przyczynkiem potwierdzającym dotychczasową wiedzę na temat CRT, jednak potwierdza on też w pewien sposób niejednorodność badanej grupy.

Większość podanych zastrzeżeń Doktorantka omówiła jednak krytycznie w części **Ograniczenia**

## Pytania i uwagi do Doktorantki

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską mgr Anny Nowek-Ratajskiej, załączam poniżej pytania i uwagi:

1. Optymalna farmakoterapia CHF jest kanonem przy stosowaniu CRT. Cztery osoby (10%) z badanej grupy nie stosowały  $\beta$ -blokerów, a aż 6 (15%) - leków z grupy ACEI. Jak była tego przyczyna?
2. Jak Doktorantka odniosłaby uzyskane przez siebie wyniki w zakresie odprowadzeni II i V3 do niejednorodnej elektrokardiograficznie grupy badanej. Czy można formułować taki wniosek dla grupy non-LBBB
3. W małych liczebnie i niejednorodnych grupach badanych łatwo o „przypadkową” istotność statystyczną. Czy Doktorantka badała uzyskane dane przy pomocy analizy wieloczynnikowej? Mogłoby się np. okazać, że większość chorych z elektrokardiograficznymi cechami korzystnej odpowiedzi, ma elektrodę lewokomorową w optymalnym położeniu. Albo że opóźnienia w odprowadzeniu II i V3 są w oczywisty sposób związane z wydłużonym czasem LBBB, w której to grupie o pozytywną odpowiedź najłatwiej.
4. Czy Doktorantka robiła symulację wyników przy zastosowaniu innych kryteriów odpowiedzi na CRT?

Sugerowałbym aby nie używać określenia „responder”, odmienianego przez polskie przypadki; zwłaszcza w tytułach podrozdziałów, natomiast w następnych pracach stosować terminy takie jak „osoby odpowiadające na...”

Z drugiej strony z uznaniem muszę stwierdzić, że jest to pierwsza z recenzowanych przeze mnie prac, w której Autorka posługuje się przede wszystkim poprawnym sformułowaniem „czas trwania” zespołu QRS [ms], używając dużo rzadziej sformułowania kolokwialnego „szerokość”.

## Podsumowanie recenzji

Cel rozprawy i wyływające z niej wnioski świadczą o dobrym przygotowaniu Doktorantki i o jej ciekawości badawczej. Magister Anna Nowek-Ratajska za główny cel pracy postawiła sobie elektrokardiograficzne czynniki prognostyczne pozytywnej odpowiedzi na terapię resynchronizującą serca w obserwacji 6-miesięcznej. Doktorantka przeprowadziła pracochłonne badania i pomiary, wykazała się dobrym warsztatem pracy, a wyniki badań doprowadziły do sformułowania wniosków zgodnych z celami pracy. Na podkreślenie zasługuje też staranna edycja obszernej pracy, praktycznie wolna od błędów.

Miałem też możliwość osobiście obserwować dotychczasowe zaangażowanie zawodowe Doktorantki w krajowe inicjatywy naukowo-dydaktyczne, co oceniam bardzo wysoko.

Uwagi i pytania zawarte w niniejszej opinii wynikają z obowiązku recenzenckiej rzetelności i mają służyć przede wszystkim mobilizacji Doktorantki do dalszego rozwoju naukowo-dydaktycznego. Nie zmieniają one w żaden sposób mojej pozytywnej oceny rozprawy doktorskiej a także sylwetki zawodowej Doktorantki.

---

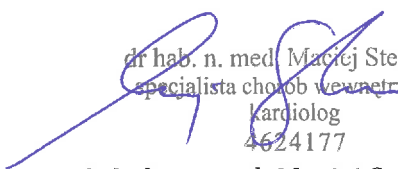
## Wniosek końcowy

Rozprawa mgr Anny Nowek-Ratajskiej spełnia kryteria stawiane dysertacjom naukowym na stopień doktora nauk medycznych. Stanowi ona samodzielne rozwiązanie postawionego celu badawczego oraz wskazuje na wysoki poziom ogólnej wiedzy w tym zakresie.

Niniejszym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie magister Anny Nowek-Ratajskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

*z uwagi na to,*

Warszawa, 2016-09-19

  
dr hab. n. med. Maciej Sterliński  
specjalista chorób wewnętrznych  
kardiolog  
4624177

dr hab. n. med. Maciej Sterliński