

prof. dr hab. n. med. Zenon Gawor
Oddział Kardiologiczny
Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum
Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi
ul. Pabianicka 62
91-543 Łódź;
Akademia Humanistyczno-Ekonomiczna w Łodzi
Wydział Humanistyczny/kierunek pielęgniarstwo
ul. Sterlinga 26
90-212 Łódź

Łódź, 20.12.2018

RECENZJA

***rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarz medycyny EWY BURCHARD
pt. „ Wpływ dysfunkcji prawej komory serca na rokowanie krótkoterminowe i odległe w
grupie pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową
będących w II- III klasie czynnościowej wg. NYHA”***

Rozprawa doktorska lek. med. Ewy Burchard miała na celu sprawdzić wpływ upośledzenia funkcji prawej komory serca na rokowanie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. Obserwacja kliniczna tego problemu objęła okres jednego roku.

Jak dotychczas, kardiologia praktyczna i eksperymentalna skupia się głównie na problematyce patologii w zakresie lewej komory serca. Prawokomorowy układ krążenia zdecydowanie nie jest autonomicznym czynnikiem zarówno w badaniach naukowych jak i w praktycznej diagnostyce oraz terapii kardiologicznej. Jak stwierdza Doktorantka we wprowadzeniu, aż ponad 90% doniesień wielośrodkowych na tematy dysfunkcji serca skupia się na lewej komorze.

Ten niskociśnieniowy, prawokomorowy system krążenia był, według mnie, przez wiele dekad w dotychczasowej historii kardiologii klasycznym „ wyrzutkiem” czy „ niechcianym dzieckiem” badań naukowych. Natomiast wiadomo, że odpowiednia funkcja krążenia płucnego, prawej komory, układów żył głównej dolnej i górnej ale również bardzo ważnego

układu żyły wrotnej wywiera istotny wpływ na uzyskanie odpowiednich parametrów objętości minutowej serca, oddychania zewnętrznego i wewnętrznego, odżywiania tkankowego i usuwania produktów przemiany materii.

Przykładowo, pomijany jest wpływ odpowiedniej sprawności układów mięśni kończyn dolnych, jamy brzusznej, przepony, klatki piersiowej czy kilkudziesięciu zastawek układu żylnego związanych ściśle z dobrą funkcją układu żylnego oraz prawej komory na przebieg zespołów niewydolności serca, mimo że z fizjologii wiadomo, że musi być to wpływ bardzo istotny. Podniesienie krwi żyłnej z poziomu stopy człowieka na poziom około 1 metra do prawego serca jest jednym z ewenementów przyrody.

Ten dysonans między ważnością prawokomorowego układu krążenia w całym systemie krążenia a małą ilością klinicznych badań poświęconych problematyce jego wpływu na przebieg niewydolności serca można tłumaczyć takimi czynnikami, jak na przykład: brak dobrych metod oceny jego funkcji czy metod leczenia jego zaburzeń.

Dotychczas, jak wiadomo, nawet takie metody diagnozowania, jak rezonans magnetyczny serca, pozytronowa tomografia emisyjna czy SPECT, głównie obrazują patologie w zakresie grubościennego mięśnia lewej komory. Mięśnie prawej komory, prawego i lewego przedsionka oraz zastawki układu żylnego nadal pozostają obrazową tajemnicą w diagnostyce nieinwazyjnej. Echokardiografia w ocenie struktury mięśnia prawej komory również nie ma żadnego znaczenia a ocena jego funkcji przy pomocy tej metody jest niewystarczająca. Także terapia kardiologiczna niewydolności serca skupia się praktycznie wyłącznie na poprawie czynności lewej komory oraz na układzie tętniczym.

Podjęcie przez Doktorantkę problematyki wpływu zaburzeń w zakresie funkcji prawej komory na rokowanie w przewlekłej niewydolności serca jest elementem, który świadczy o pewnej zmianie w tej dziedzinie.

Lek. med. Ewa Burchard rozpoczynając prace nad rozprawą doktorską sprecyzowała dwa cele badawcze.

Pierwszym zadaniem było określenie częstości występowania niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonów w sześć- i dwunasto-miesięcznej obserwacji u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca w II i III klasie czynnościowej według NYHA, z frakcją wyrzutową lewej komory poniżej 50% i ze współistniejącą dysfunkcją prawej komory w porównaniu do chorych z przewlekłą niewydolnością serca bez współistniejącego upośledzenia funkcji komory prawej.

Drugim zadaniem było wykrycie parametrów, które będą negatywnie wpływać na rokowanie u chorych z przewlekłą niewydolnością serca w II i III klasie czynnościowej według NYHA z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory i obecnością dysfunkcji prawej komory.

Badania kliniczne zostały przeprowadzone w Oddziale Kardiologii Mazowieckiego Szpitala Specjalistycznego w Radomiu w latach 2012- 2014.

Generalnie badania przeprowadzono u pacjentów z rozpoznaniem zespołem przewlekłej niewydolności serca w II i III klasie czynnościowej według NYHA, z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory z lub bez współistniejącej dysfunkcji komory prawej.

Kwalifikacja do zespołu przewlekłej niewydolności serca obejmowała szerokie spectrum jej przyczyn. W grupach badawczych byli pacjenci z zespołem przewlekłej niewydolności serca powstałym na różnorodnym tle, a mianowicie : niedokrwiennym, nadciśnieniowym, wad nabytych serca, polekowym (głównie poantracyklinowym w przebiegu choroby nowotworowej raka sutka), w przebiegu chorób metabolicznych oraz poalkoholowym.

Upraszczając problem wstępnej kwalifikacji można stwierdzić ,że jej istotą było kliniczne rozpoznanie zespołu przewlekłej niewydolności serca w II i III klasie czynnościowej według NYHA z obecnością frakcji wyrzutowej lewej komory poniżej 50% oraz ze stwierdzonym podwyższonym wynikiem NT-pro-BNP a także obecnym rytmem zatokowym.

Z badań wyłączono pacjentów z przebytą lub obecną zatorowością płuc, żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, kardiomiopatią przerostową, po implantacji ICD i CRT, migotaniem przedsionków w zapisie EKG oraz blokami prawej i lewej odnogi pęczka Hisa.

Podstawowe kryteria decydujące o włączeniu pacjentów do grupy pierwszej lub drugiej stanowiły echokardiograficzne wyniki badania skurczowego ruchu pierścienia trójdzielnego –wskaźnika TAPSE z badania jednowymiarowego oraz ruchu segmentu środkowego wolnej ściany prawej komory- wskaźnika S'T z tkankowego Dopplera.

Do grupy 1 włączono 50 pacjentów z zespołem przewlekłej niewydolności serca w II i III klasie czynnościowej według NYHA z frakcją wyrzutową lewej komory poniżej 50% , podwyższonymi wartościami NT-pro-BNP powyżej 125pg/ml oraz cechami dysfunkcji prawej komory serca kwalifikowanymi na podstawie wskaźnika TAPSE poniżej 15 mm i wskaźnika S'T poniżej 11,5cm/s.

Do grupy 2 włączono również 50 pacjentów z zespołem przewlekłej niewydolności serca w II i III klasie czynnościowej według NYHA z frakcją wyrzutową lewej komory poniżej 50%,

z podwyższonymi wartościami NT-pro-BNP powyżej 125pg/ml ale bez cech dysfunkcji prawej komory serca, kwalifikowanej na podstawie obecności wskaźnika TAPSE powyżej 15mm i wskaźnika S'T powyżej 11,5cm/s.

Kwalifikacja do grup jest jasno klinicznie sprecyzowana, poza dwoma uwagami.

Jedna uwaga dotyczy wartości odgraniczających TAPSE (> 15 mm lub < 15 mm) oraz S'T ($> 11,5$ cm/s lub $< 11,5$ cm/s). Przy takim oznaczeniu powstaje pytanie jaką decyzję kwalifikacyjną podjęto w przypadku pacjentów z wartościami granicznymi (TAPSE = 15mm i S'T = 11,5cm/s). Choć można też założyć, że takich pacjentów w grupie stuosobowej nie było.

Druga uwaga związana jest z łączną kwalifikacją pacjentów znajdujących się zarówno w II jak i III klasie czynnościowej według NYFA. W charakterystyce grup, przedstawionej na stronie 42 rozprawy doktorskiej, nie podano osobno ilości pacjentów w znajdujących się w klasie II oraz w klasie III według NYHA. W szczegółowej charakterystyce grup podano natomiast liczbowe dane odnośnie podłoża przewlekłej niewydolności serca oraz porównanie statystycznie.

Ten drugi element oraz szerokie spectrum przyczyn przewlekłej niewydolności serca może stanowić czynnik ograniczający możliwość porównania badań prowadzonych w przyszłości i opartych na podobnym założeniu badawczym. Generalnie badania medyczne mają z reguły stosunkowo niewysoką powtarzalność, co wynika między innymi z dużych trudności klinicznego doboru porównywalnych grup badawczych. Szczególnie może to dotyczyć badań z zakresu zespołu przewlekłej niewydolności serca. Diagnostyka różnicowa przyczyn tego zespołu jest bardzo trudna i powinna obejmować wiele elementów. Nawet w przypadku najlepszych, wielośrodkowych badań dotyczących problematyki przewlekłej niewydolności serca można punktować uwagi odnośnie niepełnej diagnostyki różnicowej jej przyczyn. Powodem tego jest brak obiektywnych, nieinwazyjnych a także prostych i szybkich metod pozwalających wykluczyć lub potwierdzić określone jednostki chorobowe, które mogą być przyczyną zespołu przewlekłej niewydolności serca. Przykładowo, wykrycie istniejącego zapalenia mięśnia sercowego oraz ocena jego aktywności, jako przyczyny przewlekłej niewydolności serca to nadal ogromne wyzwanie dla praktyki kardiologicznej.

Doktorantka poradziła sobie z problemem etiologii zespołu przewlekłej niewydolności serca u pacjentów kwalifikowanych do własnych badań w sposób odpowiedni w oparciu o badanie

podmiotowe i przedmiotowe oraz dostępne metody diagnostyczne, opisując go na stronie 43 rozprawy oraz w rozdziale IV.7.

Doktorantka po wstępnej kwalifikacji opartej na ocenie klinicznej, badaniu echokardiograficznym oraz oznaczeniu NT-pro-BNP we krwi ,przeprowadzonych podczas pierwszej hospitalizacji w oddziale kardiologicznym poddała pacjentów rocznej obserwacji. Po 6 miesiącach oraz po 12 miesiącach przeprowadziła ocenę punktów końcowych oraz drugie i trzecie badanie echokardiograficzne.

Oceniła następujące elementy :

- liczba klinicznych zaostrzeń niewydolności serca, wymagających interwencji ambulatoryjnej
- liczba zaostrzeń klinicznych, wymagających leczenia szpitalnego
- liczba powikłań krwotocznych
- liczba pacjentów zgłaszanych do przeszczepu w ośrodku referencyjnym
- liczba zgonów.

Analiza statystyczna została przeprowadzona z wykorzystaniem pakietu statystycznego STATISTICA version 12.

Po sześciomiesięcznej obserwacji Doktorantka stwierdziła 2 zgony pacjentów z grupy pierwszej oraz 1 zgon w grupie drugiej. 18 pacjentów z grupy pierwszej wymagało leczenia szpitalnego w porównaniu do 12 pacjentów z grupy drugiej.

Po okresie obserwacji rocznej stwierdzono zaostrzenia choroby ,wymagające konieczności leczenia szpitalnego, aż u 28 pacjentów z grupy pierwszej oraz u 16 pacjentów z grupy drugiej. W grupie pierwszej zgon wystąpił u 10 pacjentów. Natomiast w grupie drugiej zgon wystąpił u 2 pacjentów. Z tego wynika ,że co 5 pacjent z zespołem przewlekłej niewydolności serca ze współistniejącą dysfunkcją prawej komory, określanej na podstawie wskaźników TAPSE i S'T nie przeżywa 1 roku od wstępnej kwalifikacji, mimo podjętej terapii zgodnej ze standardami ESC/ PTK.

To wynik, który powinien zmuszać do dalszych pogłębionych badań w celu poprawy zdecydowanie złych wskaźników w zakresie umieralności z powodu przewlekłej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory oraz ze współistniejącą z dysfunkcją prawej komory serca.

Ta obserwacja jest najważniejszym osiągnięciem badań lek. med. Ewy Burchard.

Wnioski rozprawy doktorskiej zwracają uwagę na bezwzględną konieczność opracowania zmiany podejścia u tego typu pacjentów, zarówno w zakresie diagnostyki jak i terapii. Diagnostyka powinna zawierać elementy różnicowania przyczyn wystąpienia dysfunkcji prawej komory. Natomiast terapia powinna zawierać elementy dopasowane w sposób indywidualny do potrzeb, biorąc pod uwagę obecność i stopień nasilenia dysfunkcji prawej komory. Jest co prawda określenie dość ogólne, ale 20% roczna śmiertelność w grupie leczonej zgodnie z obowiązującymi aktualnie standardami ESC/PTK jest nie do przyjęcia.

Szkoda, że Doktorantka przy takich założeniach badawczych nie może dokładnie określić przyczyn i mechanizmów zgonów. To kolejne, ciekawe zadanie badawcze na przyszłość dla Doktorantki .

W grupie pierwszej badanie echokardiograficzne wykazywało stałą istotną progresję zmian parametrów określających funkcję prawej komory (TAPSE, S'T , wielkość prawej komory i prawego przedsionka). Takiej progresji nie obserwowano w grupie drugiej.

Parametrami złej prognozy w pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory , znajdujących w II i III klasie czynnościowej według NYHA oraz ze współistniejącą dysfunkcją prawej komory były następujące elementy:

- starszy wiek
- niższa frakcja wyrzutowa lewej komory serca
- gorsze wskaźniki TAPSE oraz S'T w echokardiografii
- wyższe poziomy NT-pro-BNP
- wyższe tętno oraz niższe wartości tętniczego ciśnienia skurczowego i rozkurczowego.

Doktoranta sformułowała cztery wnioski badawcze. Są oparte na przeprowadzonej analizie uzyskanych wyników .

Rozprawa lek. med. Ewy Burchard ma układ typowy dla prac na stopień doktora nauk medycznych. Składa się z 12 rozdziałów, które obejmują : wstęp, założenia i cele badań, materiał i metodyka, wyniki, omówienie wyników, dyskusja, wnioski, streszczenie, wykaz tabel, wykaz rycin, wykaz stosowanych skrótów, piśmiennictwo .

Piśmiennictwo zawiera 75 pozycji piśmiennictwa, dobrze dobrane i wykorzystanego. Wyniki badań zostały przedstawione w formie opisowej oraz na rycinach i tabelach.

Wstęp oraz elementy dyskusji przemawiają za bardzo dobrą wiedzą Doktorantki w dziedzinie kardiologii.

Lek. med. Ewa Burchard w sposób samodzielny i całkowicie prawidłowy rozwiązała założone cele badawcze, postawione w rozprawie doktorskiej.

Ich efektem są postawione wnioski końcowe.

To bardzo ciekawy problem od strony praktyki kardiologicznej ale też ważne zagadnienie dla badań klinicznych i eksperymentalnych.

Bardzo pozytywna recenzja upoważnia mnie do zwrócenia się do Pani Dziekan Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o przyjęcie pracy lek. med. Ewy Burchard pt. „ Wpływ dysfunkcji prawej komory serca na rokowanie krótkoterminowe i odległe w grupie pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową będących w II-III klasie czynnościowej wg. NYHA” jako rozprawy doktorskiej oraz podstawy do ubiegania się o stopień doktora nauk medycznych.

Zwracam się do Pani Dziekan i Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o dopuszczenie lek. med. Ewy Burchard do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Biorąc pod uwagę dużą ilość włożonego wysiłku przez Doktorantkę przy przeprowadzeniu badań oraz ciekawy od strony założeń i realizacji temat badawczy zwracam się do Pani Dziekan i Wysokiej Rady o wyróżnienie pracy. To wyróżnienie jest szczególnie potrzebne, ponieważ rozprawa doktorska została wykonana na terenie pozauniwersyteckiego oddziału kardiologii.


prof. dr hab. n. med. ZENON GAWOR
KARDIOLOG
specjalista chorób wewnętrznych
3738568