

OCENA JAKOŚCI ŻYCIA PACJENTÓW PO IMPLANTACJI MECHANICZNEGO
DŁUGOTERMINOWEGO WSPOMAGANIA KRAŻENIA LVAD – HEART MATE 3.

Promotor: Dr hab.n.med. Łukasz Czyżewski (WNoZ WUM)

Promotor pomocniczy: Dr hab.n.med. Małgorzata Sobieszczańska-Małek

Recenzent: Karol Wierzbicki

W trakcie ostatnich 30-40 lat klinicyści zajmujący się niewydolnością serca (NS), są świadkami (a często i twórcami), ewolucji, z twardymi elementami rewolucji, w leczeniu NS.

Na przełomie lat osiemdziesiątych i dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku pacjent z rozpoznaniem echokardiograficznym kardiomiopatii z niską frakcją wyrzutową lewej komory < 30 %, był „popularnym” kandydatem i beneficjentem przeszczepienia serca. Było to bowiem jedyne możliwe i realne postępowanie wobec braku skutecznej farmakoterapii NS, oczywiście z wyjątkiem ACEI blokerów, realizujących nową koncepcję neurohormonalnej niewydolności serca. Podobnie kardiologia interwencyjna i elektrokardiologia znacznie szybciej niż obecnie, wyczerpywały zakres terapii NS.

Badania MERITH –HF i COPERNICUS udowodniły istotną rolę blokerów receptorów B w leczeniu NS, a ostatnie lata to potwierdzona skuteczność tzw. „wielkiej czwórki” – ARNI, blokery receptorów B , MRA, blokery SGLT2.

Z czasem zaczęto też coraz częściej wykonywać zaawansowane zabiegi elektrokardiologiczne i przezskórne zabiegi strukturalne w obrębie zastawek serca.

Zmieniły się zatem realne kryteria kwalifikacji pacjentów do zabiegów radykalnych, takich jak przeszczepienie serca czy implantacja LVAD. Obie wymienione procedury mają od dawna najwyższe wskazania według wytycznych europejskich i amerykańskich towarzystw kardiologicznych.

Pojawianie się na rynku medycznym kolejnych generacji LVAD pozwoliło, na przestrzeni ostatnich 25 lat, zwiększyć 3- 4 razy dwuletnie przeżycie Pacjentów (REMATCH study, MOMENTUM). Prezentowane w trakcie 7 – go wydarzenia EUMS, dane (opublikowane w JACC w 2023 roku) zadziwiły wysokim pięcioletnim przeżyciem porównywalnym z przeszczepieniem serca.

Jednak przeciwnik dostępnego oręża jest groźny i liczny. Nie dość, iż Polska ma najwyższy w Europie (wśród krajów OECD) wskaźnik hospitalizacji z powodu niewydolności serca, to jeszcze śmiertelność roczna w najbardziej zaawansowanej postaci NS sięga 70-80 %.

Pomimo, że 10 letnie przeżycie po przeszczepieniu serca jest najdłuższe, jakie można uzyskać po leczeniu radykalnym, są dwa główne ograniczenia tej metody:

1. niekorzystny stosunek oczekujących w stosunku do wykonywanej ilości przeszczepień (na listach POLTRANSPLANT oczekuje co miesiąc ponad 400 chorych, a ilość wykonywanych transplantacji nie przekracza 20 procedur).
2. przeciwwskazania do transplantacji, które niekoniecznie wykluczają możliwość implantacji mechanicznego wspomaganie.

Zatem śmiało kroczący postęp widoczny w kolejnych generacjach LVAD jest rzeczą konieczną i wyczekiwaną. Nie brak jednak cieni tej wydawałoby się prostej i dostępnej metody.

Zespoły zajmujące się diagnostyką wraz z kwalifikacją do implantacji mechanicznego wspomagania, zawsze mają na uwadze fizyczną uciążliwość związaną z faktem posiadania takiego urządzenia. Jest to w pewnym sensie uciążliwość obiektywna (ciężar baterii, sterownika, obecność „linii życia”, wymiana baterii), jak i subiektywna - czy konkretny Pacjent znajdzie w sobie siłę i motywację do radzenia sobie z urządzeniem, tak aby jego jakość życia uległa poprawie. Ten aspekt może się wydawać błahy wobec misji „ratowania życia”, to jednak odpowiedź na pytanie jakie to wspomagane życie jest, stanowi o końcowym sukcesie.

Amerykański rejestr Pacjentów z mechanicznym wspomaganiem krążenia INTERMACS z 2005 roku ocenił „zadowolenie” z posiadania LVAD (are you glad to have a lvad?) na grupie 17 633 osób operowanych w latach 2012-2016. Okazało się, iż 80% Pacjentów pozostawało zadowolonych przez prezentowany okres, tj. 2 lata po operacji.

Ale w ocenie recenzenta tak skonstruowana analiza dała dodatkowo jasny przekaz, jak ważne są odczucia chorych wspomaganych urządzeniami mechanicznymi.

Nie powinno więc brakować oceny jakości życia polskich pacjentów wspomaganych 3-cią generacją urządzeń.

Takiego zadania podjęła się Doktorantka Pani mgr Zuzanna Barbara Strząska-Kliś, która na co dzień pracuje z i dla Pacjentów wspomaganych LVAD. Oprócz samej istoty tematu pracy bardzo ważne jest skorzystania z największej dostępnej grupy Pacjentów znajdujących się w Rejestrze Mechanicznego Wspomagania Krążenia utworzonego na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 16 października 2019 roku.

Rozprawa Doktorska pt. „Ocena jakości życia pacjentów po implantacji mechanicznego długoterminowego wspomagania krążenia LVAD – Heart Mate 3”, została przedstawiona w formie rozbudowanej i rzetelnej monografii liczącej 141 stron.

Składa się z typowych rozdziałów, podzielonych stosownie do zawartości na podrozdziały, a te z kolei dalej dzielą na dalsze segmenty. Pomimo różnorodności i złożoności zawartych informacji, przyjęty schemat porządkuje i ułatwia lekturę. Ponadto analiza jest zobrazowana 12-ma rycinami i 17 –ma tabelami, w których uporządkowane są szczegółowe parametry. Część rycin stanowią zdjęcia z własnego archiwum. Niedosyt budzi jedynie rycina 4, tj. obraz echokardiograficzny serca kandydata do implantacji LVAD. Proponowałbym zamieszczenie bardziej dydaktycznych zdjęć projekcji serca (przmostkowa i czterojamowa), które bardziej jednoznacznie ukazywałyby wzajemny stosunek wymiarów i kształtów jam serca (głównie prawej i lewej komory). Ukłonem dla grona psychologów i innych podobnych specjalizacji, które niewątpliwie powinny zaznajomić się z tym opracowaniem, byłoby podpisanie poszczególnych struktur serca.

Rozprawa rozpoczyna się od wykazu zastosowanych skrótów i prezentacji streszczenia (w języku polskim i angielskim). Uważam streszczenie za prawdziwą, krótką i zrozumiałą rekapitulację, oddającą sens i wnioski pracy.

Wstęp został podzielony na cztery podrozdziały, które zawierają odpowiednio 3,2,7 i 6 segmentów. W tej części Koleżanka omówiła kolejno:

- niewydolność serca, z bardzo analitycznym podaniem epidemiologii NS, obowiązujące definicje wraz z różnorodnymi klasyfikacjami oraz dostępne metody leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem zaawansowanej NS.
- wieloaspektowy podział urządzeń do mechanicznego wspomagania krążenia, przede wszystkim w kontekście strategii zastosowania poszczególnych rodzajów.
- długoterminowe wspomaganie krążenia wraz ze zwięzłym i bardzo dydaktycznym opisem: wskazań, p/wskazań, możliwych technik operacyjnych, powikłań i koniecznej

opieki (w tym Koordynatora LVAD), oraz statystyk użycia Heart Mate 3, wobec innych urządzeń, w Polsce i na świecie.

- tytułową jakość życia z podaniem wyczerpujących definicji, technik jej badania, bezpośredniego i pośredniego wpływu NS na tę jakość oraz wpływ innych czynników i determinantów na prawdopodobieństwo przewidywania QoL.

Ten pierwszy rozdział uważam za wybitnie cenny i w pewien sposób kształtujący całą pracę.

Dawno bowiem nie spotkałem się z tak rozsądnym i logicznym wprowadzeniem czytelnika, w niezmiernie szeroki i prawie niewyczerpany problem NS i QoL, który dodatkowo został otoczony możliwością chirurgicznego leczenia radykalnego takim jak LVAD czy HTX.

Jest to niewątpliwie kompilacja najnowszej wiedzy opartej o EBM, którą Koleżanka przedstawiła, nie pomijając żadnego istotnego aspektu, ale z wyraźną dedykacją w kierunku najbardziej elitarnej *advance heart failure*.

Tak przedstawiony wstęp wyczerpuje znamiona kompendium specjalistycznej wiedzy i stosownie opracowany powinien znaleźć się w zasięgu szerokiego grona personelu medycznego.

Kolejną częścią jest prezentacja **założeń i celów** pracy. Autorka postawiła odpowiedzieć na 5 szczegółowych zagadnień takich jak:

- porównanie QoL w wymiarze fizycznym i mentalnym pomiędzy: grupą pacjentów kwalifikowanych do HTX, LVAD lub dalszej farmakoterapii (w NYHA III i IV), a chorymi po implantacji LVAD
- analiza zmian w zakresie QoL po implantacji LVAD w zależności od opcji terapeutycznych (pomost do HTX, terapia docelowa, ewentualna regeneracja)

- ocena specyfiki aspektów NS za pomocą kwestionariusza Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)
- ujawnienie czynników determinujących poprawę lub pogorszenie QoL Pacjentów po implantacji LVAD.

Dla realizacji celu badań Doktorantka przyjęła 3 hipotezy badawcze zakładające:

- lepszą QoL u Pacjentów po implantacji LVAD w porównaniu z Pacjentami w klasie NYHA III/IV oczekujących na kwalifikację do chirurgicznego leczenia radykalnego.
- deklarowanie wyższej wydolności fizycznej u Pacjentów po implantacji LVAD
- wyższą ocenę QoL w aspekcie fizycznym aniżeli mentalnym po implantacji LVAD.

Zdaniem recenzenta przyjęte założenia wyczerpują tytułowe zadanie rozprawy doktorskiej. Zwraca uwagę rozumienie konieczności tak dogłębnej i wielowątkowej oceny.

Jest to wyraz zaangażowania w utworzenie dzieła solidnego, nie będącego tylko „policzeniem” odpowiedzi na pytania kwestionariuszy. Przedstawione hipotezy dowodzą wyśmienitego oboznania z QoL, która przecież w każdej procedurze stanowi o rzeczywistym sukcesie medycznym.

Rozdział 3-ci jest poświęcony **opisowi badanych Pacjentów i metodologii** pracy.

Odnajdujemy tu:

- zgodę właściwej Komisji Bioetycznej wraz procedurę pozyskania użytych kwestionariuszy od instytucji dedykowanych do ich dystrybucji w celach naukowych (uzyskanie licencji)

- prezentację profesjonalnych kryteriów włączenia i wyłączenia z badania.
- przedstawienie trzech kwestionariuszy ankiet: SF-36, MLHFQ oraz, co istotne - autorskiego, wraz z podaniem bazy danych, na podstawie której uzyskano dostęp do poszczególnych pacjentów (Rejestr Mechanicznego Wspomagania Krążenia). Narzędzia użyte do oceny pozwoliły Autorce na analizę o charakterze ilościowym, obserwacyjnym i przekrojowym
- opis badanej populacji (łącznie 264 pts, 142 pts grupa badana, 122 pts grupa kontrolna), który została podsumowany obszerną, nie mniej, przejrzystą tabelą.
- Sposób prowadzenia analizy danych, wraz z opisem (krótkim, lecz w pełni profesjonalnym) zastosowanych testów statystycznych
- Statystyki opisowe dla zmiennych ilościowych wymiarów QoL (umieszczone w tabeli).

Lektura tej części rozprawy daje gwarancję uzyskania wiarygodnych wyników. Przemawia za tym bardzo obszerna, jak na dość ekskluzywną populację, grupa badanych (264 osoby), drobiazgowość opisu włączonych do badania Pacjentów, umiejętne „żonglowanie” złożonymi narzędziami statystycznymi. Bardzo pomocnym dla zrozumienia, mających nastąpić analiz jest omówienie przyjętych kwestionariuszy, które zwykle są znane z nazwy bez wglądu w ich prawdziwy potencjał.

Najważniejszą i najbardziej intrygującą częścią każdej pracy są uzyskane **wyniki**.

Doktorantka wyróżniła tą bardzo trudną z punktu widzenia statystyki i szczegółowości analizy część pracy poświęcając jej 18 stron. Dużym ułatwianiem dla czytelnika są tabele (tab.7 do tab.17) i ryciny (ryc.9 do ryc.12), ale przede wszystkim pewny chronologiczny porządek prezentacji.

Ta sekcja została podzielona na dwa podrozdziały dotyczące kolejno:

- porównania grup pod względem QoL
- oceny czynników wpływających na QoL z uwzględnieniem oceny indeksów QoL oraz obliczeniem wymiaru fizycznego i mentalnego QoL z użyciem SF 36 oraz MLHFC.

Z pozycji oceniającego trudno polemizować z wyliczeniami dokonanymi z użyciem wcześniej opisanych narzędzi statystycznych. Profesjonalna i typowo „matematyczna” forma prezentacji nie dopuszczająca uproszczeń czy jakichkolwiek ominięć, może nieco utrudniać lekturę, jednak daje poczucie gwarancji wiarygodności wyliczeń. Zwraca uwagę spójność wyników niezależnie od użycia SF-36 czy MLHC, zgodnych z przyjętymi (opisanymi wcześniej) hipotezami roboczymi. To zawsze świadczy o twardym sukcesie całego zamysłu i satysfakcji z możliwości parametrycznego udowodnienia szeroko pojętych odczuć, które tak naprawdę są realnym zawodowym doświadczeniem zaangażowanego medyka.

Zwraca uwagę ogromna rola aktywności fizycznej (brak, 1-2 razy w tygodniu, 2-4 razy w tygodniu, codziennie) jako czynnika modulującego szeroką pojętą QoL. Dla recenzenta jest to mocne, statystyczne podparcie dla niekończących się sugestii ze strony Zespołu LVAD zachęcających Pacjentów do jakichkolwiek, regularnych ćwiczeń.

Proponowałbym jedynie na wykresach oceniających QoL w zależności od aktywności fizycznej jednoznacznie zaznaczyć położenie poszczególnych zmiennych na osiach odciętych.

Dyskusja jest poprowadzoną szczególnie profesjonalnie o obejmuje 13 stron. Co najważniejsze nie jest przeładowana nadmiarem danych matematycznych i nieopracowanych wyników. Jest rzeczywistą polemiką z najbardziej wiarygodną dotychczasową wiedzą.

Autorka oprócz „flagowych” dla tematu opracowań naukowych cytuje wyniki największych badań oraz rejestrów, takich jak:

- Rejestr INTERMacs
- Baza danych ISHLT
- REMATCH study
- Badania MOMENTUM 3
- Badanie CAVARRETTY.

Wyniki tych opracowań są w ramach dyskusji powtarzalnie porównywalne do własnych rezultatów. Tam, gdzie takie porównanie jest niemożliwe jest to wyraźnie zaznaczone (według recenzenta to bardzo dojrzała i oczekiwanie krytyczna formuła).

Należy zaznaczyć świadomość Doktorantki co do ograniczeń przyjętych narzędzi oceny oraz podniesienie potrzeby stworzenie stricte dedykowanego kwestionariusza dla wyjątkowej populacji Pacjentów po implantacji LVAD. Powinno to być dziełem właśnie naszej Koleżanki, która udowodniła Swe pełne kompetencje.

Ważne są też uwagi dotyczące istotnych problemów, z jakimi spotykają się Pacjenci po implantacji LVAD. Pomimo udowodnienie znacznej poprawy (w wielu aspektach) w stosunku do grupy porównawczej, w dyskusji są wymienione najważniejsze czynniki ograniczające ten dobrostan. Dlatego pomoc ze strony pracowników medycznych i opiekunów jest przecież nieodzowna. Coraz większą rolę pełnią zaawansowane i bezpieczne systemu telemonitoringu,

których doskonalszą formą będą być może specjalne, dedykowane algorytmy opisane w rozprawie.

Mechaniczne wspomaganie krążenia nie jest bowiem „wyleczeniem” Pacjenta, ale właśnie (być może tylko) wsparciem skrajnie chorego serca.

Ten problem jest tu szczególnie mocno podkreślony, co ponownie udowadnia duże „znawstwo” Doktorantki w opracowywanym temacie.

Po zakończeniu dyskusji Koleżanka w sposób zdecydowany i oczekiwane krytyczny przedstawiła najważniejsze **ograniczenia** rozprawy, takie jak:

- indywidualnych charakter QoL zależny od uwarunkowań pacjenta (osobowość, wsparcie społeczne czy adaptacja do choroby).
- liczebność badanej grupy
- długość obserwacji
- anonimowy charakter, wykluczający porównania z danymi klinicznymi.

Rozprawa podsumowana jest pięcioma nienumerowanymi **wnioskami**. Według największej uwagi recenzenta, oddają one w sposób zrozumiały i jednoznaczny uzyskane wyniki.

Przyjęte sformułowania rekapitulują, czasem nieco zagmatwane analizy statystyczne, wykazując jednoznaczną korzyść z zakresie QoL dla Pacjentów po implantacji LVAD trzeciej generacji. Istotnie statystycznie poprawa dotyczy zarówno domeny psychicznej, fizycznej oraz w zakresie innych badanych aspektów życia. Wynikiem pracy ujętym w omawianej części rozprawy jest też dostrzeżenie konieczności ciągłej oceny QoL oraz stworzenia dedykowanego,

standaryzowanego kwestionariusza oceniającego jakość życia u pacjentów po implantacji mechanicznego wspomaganie krążenia.

Celowym i dydaktycznym jest poszerzenie, czy wręcz egzegeza, podsumowań o przedstawienie najważniejszych implikacji klinicznych i praktycznych.

Uzyskane wyniki powinny wg. Autorki (ale też i wg. recenzenta!) wpłynąć na:

- ustanowienie konieczności stałej kontroli QoL
- lepsze zrozumienie potrzeb Pacjentów, a przez to samo lepsze dostosowanie opieki
- uznanie oceny QoL za narzędzie monitorowania efektów złożonych interwencji medycznych, w tym na podstawie telemonitoringu,
- stworzenie dedykowanych i zorientowanych na poprawę QoL programów edukacyjnych oraz wytworzenie lepszego zrozumienia społecznego dla tej wyjątkowej metody leczenia
- wsparcie w podejmowaniu kluczowej decyzji przez Pacjentów dotyczącej zgody na implantowanie LVAD

W podsumowaniu rozprawy znajdziemy bardzo praktyczne obserwacje Koordynatora LVAD – naszej Doktorantki, które są wynikiem codziennej troski o każdego Pacjenta. Trafność spostrzeżeń dowodzi doświadczenia, sporych zasobów merytorycznych i praktycznych, ale też czegoś co może być tylko pierwotną cechą człowieka – empatii, umiejętności współczucia i pocieszenia.

Koleżanka użyła 146 pozycji **literatury**. Zarówno imponująca liczba cytowanych prac, a przede wszystkim ich dobór, świadczą o sprawnym korzystaniu z osiągnięć innych autorów,

zespołów, badawczych czy największych rejestrów. Wykorzystane zostały istotne doniesienia rodzimych uznanych specjalistów w dziedzinie leczenia NS- Prof. Mariusza Kuśmierczyka, Prof. Małgorzaty Sobieszczańskiej – Małek, Prof. Piotra Ponikowskiego, Prof. Strabuzińskiej – Migaj, Prof. Jadwigi Nessler, Prof. Małgorzaty Lelonek oraz i innych wybitnych naukowców i klinicystów. Większość cytowanych pozycji to jednak doniesienia zagraniczne co podkreśla widoczną lukę na gruncie rodzimym z zakresu opracowanego tematu.

Cytowane (odpowiednio do opisywanych zagadnień) prace to głównie osiągnięcia kilku ostatnich lat. Podkreśla to aktualność potrzeby konsekwentnej oceny tytułowej QoL.

Za najważniejsze osiągnięcie pracy uważam, oprócz uzyskanych wyników, pewną, nie do przecenienia istotną wartość dodaną. Jestem przekonany, iż to opracowania powinno być „obowiązkową” lekturą dla każdego lekarza zajmującego się zaawansowaną NS, który to sam ma wątpliwości czy proponować swoim Pacjenta tak radykalną i inwazyjną operację.

Ale z przysługującej mi zaszczytnej pozycji recenzenta pozwolę sobie dodatkowo i z pełnym przekonaniem, rekomendować udostępnienie wyników rozprawy głównie dla Pacjentów, którzy będąc kwalifikowani do implantacji LVAD zadają sobie podstawowe pytanie: jak mi się będzie żyło o po tej operacji?

Broszura, która wręcz musi powstać na podstawie ogromnej pracy Doktorantki, odpowie jednoznacznie – będzie mi lepiej!

Jednoznacznie stwierdzam, że rozprawa doktorska na stopień doktora nauk w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauk o zdrowiu, Pani mgr Zuzanny Strząskiej-Kliś, pt. „Ocena jakości życia pacjentów po implantacji mechanicznego długoterminowego wspomaganie krążenia LVAD – Heart Mate 3.”, **spełnia** warunki art. 187 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz.1668 z późn. Zm.) zawierając

oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wykazując ogólną wiedzę teoretyczną Kandydatki w dyscyplinie oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Z uwagi na wzorowy sposób prowadzenia całej dysertacji oraz na jej unikatowy charakter i wyniki z niej praktyczne implikacje kliniczne, pozwalam sobie wnioskować o wyróżnienie rozprawy.