



*Akceptuje
Hjm*



Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jerzy Krzysztof Wranicz

CENTRUM KLINICZNO-DYDAKTYCZNE
92-213 Łódź, ul. Pomorska 251
Tel. 42 201 43 60, fax 42 201 43 61;
www.elektrokardiologia.umed.pl

Łódź, dnia 19.02.2023 r.

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Patrycji Sępnia

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Ocena zależności pomiędzy rzutem serca a parametrami pracy implantowanego układu do elektroterapii serca

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor:

dr hab. n. med. Andrzej Cacko

Promotor pomocniczy:

dr n. med. Robert Kowalik

Wprowadzenie do recenzji

Problem wpływu parametrów pracy implantowanego stymulatora serca na rzut serca dyskutowany jest od lat. Świat nauki dąży do tego aby stymulacja w jak najbardziej bliskim stopniu odpowiadała fizjologicznej drodze przewodzenia impulsów.

Służy temu znajdowanie nowych, lepszych miejsc stymulacji serca, głównie komory, ale nieodłącznym elementem tego procesu jest poszukiwanie właściwych ustawień stymulatora parametrów implantowanych urządzeń służących stymulacji (IPG).

Nowoczesne stymulatory mają liczne możliwości, aby parametry stymulacji dopasować indywidualnie do potrzeb pacjenta, tak aby w wyniku stymulacji odtworzyć bliski fizjologii efekt hemodynamiczny pracy mięśni komór i przedsionków.

Zatem optymalne ustawienie parametrów pracy IPG ma istotne znaczenie kliniczne. Jednym z ważniejszych parametrów w przypadku dwujamowych stymulatorów serca jest opóźnienie przedsionkowo-komorowe (AVD). Decyduje on o właściwej synchronizacji przedsionkowo-komorowej, co przekłada się w efekcie na wartość rzutu serca. Optymalizacja ustawień tego parametru była często dyskutowanym tematem w badaniach klinicznych przez wiele ostatnich lat. Badacze stosowali dotychczas różne metody w celu znalezienia najprostszej i najdokładniejszej metody jego optymalizacji. Z uwagi na wydłużający się czas życia i zwiększającą się populację pacjentów z implantowanymi IPG istotne wydaje się poszerzenie tych badań, by znaleźć prostą i nieinwazyjną metodę wyboru właściwej wartości tej zmiennej.

Stąd temat, którego opracowaniem zainteresowała się Doktorantka uważam za ważny i potrzebny, tak z poznawczego jak i praktycznego punktu widzenia.

Omówienie rozprawy doktorskiej

Rozprawa ma układ typowy, liczy 60 stron, zawiera 13 rycin i 2 tabele oraz odnosi się do 68 pozycji piśmiennictwa. Praca przygotowana jest przejrzysto i nowocześnie, napisana poprawnym i komunikatywnym językiem, przez co czyta się ją dobrze.

Rozprawa doktorska przedstawia wyniki jednośrodkowego badania prospektywnego chorych z IPG.

Tytuł pracy jest zgodny z treścią rozprawy.

Wstęp jest obszerny i dobrze uzasadniony merytorycznie. Stanowi on wartościowy element całej rozprawy i wprowadzenie do poruszanych w kolejnych pracach zagadnień. Dokumentuje on dobrą znajomość przez Autorkę zagadnień związanych z omawianym tematem. Wstęp do rozprawy czyta się z zainteresowaniem i prowadzi płynnie i logicznie do uzasadnienia podjętego celu badań.

Cel badania

Celem rozprawy doktorskiej jaki postawiła sobie Doktorantka były:

1. Ocena wpływu wartości programowanego opóźnienia przedsionkowo-komorowego na parametry hemodynamiczne, w tym przede wszystkim wskaźnik sercowy.
2. Ewaluacja zależności między trybem stymulacji (stymulacja komorowa vs przedsionkowo-komorowa) a zmiennością wskaźnika sercowego.
3. Określenie wpływu obciążeń klinicznych, stosowanej z ich powodu farmakoterapii oraz zmiennych takich jak wiek, masa ciała i płeć na wartość wskaźnika sercowego.

4. Próba optymalizacji ustawień urządzeń do elektroterapii poprzez wyznaczenie opóźnienia przedsionkowo-komorowego zapewniającego najlepsze parametry hemodynamiczne ustroju.
5. Ocena możliwości użycia metody u pacjentów z bezelektrodowymi stymulatorami Micra AV (optymalizacja ustawień opóźnienia mechanicznej czynności przedsionka).

Material i metodyka badań

Doktorantka badaniem objęła 76 pacjentów (34 mężczyzn i 42 kobiety) z implantowanymi dwujamowymi układami stymulującymi serce firmy Biotronik, którzy pozostawali pod stałą opieką Pracowni Telemedycyny i Kontroli Urządzeń Implantowanych Serca I Kliniki Kardiologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (UCK WUM). Dodatkowo Doktorantka przeprowadziła pilotażowe pomiary u jednej pacjentki z implantowanym urządzeniem Micra AV.

Pomiary przeprowadzała w czasie rzeczywistym, po uprzednim wywiadzie dotyczącym występujących obciążeń internistycznych oraz stosowanej farmakoterapii. Do oceny parametrów hemodynamicznych użyła monitora do ciągłego nieinwazyjnego pomiaru ciśnienia tętniczego (monitor CNAP). Wszyscy pacjenci wyrazili zgodę na udział w badaniu i dobrze tolerowali procedury w ramach protokołu badania. Protokół badań został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym.

Analizy statystyczne

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez Doktorantkę przy użyciu oprogramowania SAS®, wersja 9.4. Zmienne katagoryczne przedstawiła w postaci liczb i odsetków. Dla zmiennych ciągłych podała wartości średnie z odchyleniem standardowym. Normalność rozkładu potwierdziła testem Shapiro-Wilka. Porównania analizowanych zmiennych zależnych od wartości opóźnienia AV dokonała za pomocą sparowanych testów t-Studenta. W celu zmniejszenia efektu wielokrotnych porównań zastosowała korektę Bonferroniego. Dwuczynnikowa wieloczynnikowa analiza wariancji (MANOVA) została obliczona w celu określenia efektu interakcji w poszczególnych podgrupach. Wartość $p < 0,05$ uznawano za istotną dla wszystkich testów. Nie zgłaszam żadnych uwag dotyczących przeprowadzonych analiz i sposobu interpretacji danych z nich uzyskanych.

Najważniejsze uzyskane wyniki

Średni wiek chorych wynosił 78 lat, w badanej populacji powszechne było występowanie nadwagi bądź otyłości (śr. BMI 28,7 kg/m²). Wszyscy pacjenci byli leczeni farmakologicznie z powodu co najmniej jednej z następujących chorób przewlekłych: dyslipidemii (82%), nadciśnienia tętniczego (89%), cukrzycy (37%) i przewlekłej niewydolności serca (29%). Z powodu wyżej wymienionych obciążeń 72% badanych przyjmowała beta-adrenolityk, 57% inhibitor konwertazy angiotensyny, 46% bloker kanału wapniowego, a 64% diuretyk. Ponadto większość tj. 80% pacjentów przyjmowała statyny. Pierwotnymi wskazaniami do implantacji stymulatora serca w badanej populacji były: blok

przedsionkowo-komorowy III stopnia (25%), blok przedsionkowo-komorowy II stopnia (23,7%, n=18), zespół chorej zatoki (43,4%), objawowa bradykardia (6,6%) i zespół wazowagalny (1,3%). W badanej populacji wyjściowy wskaźnik sercowy (przy braku stymulacji) był obniżony i wynosił $2,15 \pm 1,14$ ml/m².

Lek Patrycja Stępniaak stwierdziła, że płeć, wiek (> lub <75 lat), BMI, terapia beta-blokerami oraz dodatni wywiad w kierunku przewlekłej niewydolności serca nie miały wpływu na indeksowany rzut serca w badanej populacji. Podczas zmiany parametrów stymulacji dwujamowej (tryb DDD) Doktorantka wykazała istotność statystyczną zmiany wskaźnika sercowego podczas skracania AVD o maksymalnie 30 ms od własnego czasu przewodzenia AV. Dalsze skracanie opóźnienia AV nie przekładało się na istotne statystycznie zmiany wskaźnika sercowego. Dodatkowo Doktorantka stwierdziła, że opóźnienie AV zaprogramowane w zakresie 20-80 ms jest istotnie gorsze w porównaniu do AV delay >80ms. Nie potwierdziła w badaniu, by jednojamowa stymulacja komorowa istotnie pogarszała wskaźnik sercowy w porównaniu do własnego przewodzenia przedsionkowo-komorowego. W odniesieniu do pomiarów przeprowadzonych u pacjentki ze stymulatorem Micra AV wykazała niekorzystny wpływ wydłużenia parametru Am-Vp na wskaźnik sercowy. Jednocześnie Doktorantka stwierdziła, że zarówno w stymulacji w trybie VVI, jak i VDD, przyspieszenie częstości rytmu serca powodowało wzrost wskaźnika sercowego.

Dyskusja została prowadzona jasno i kompetentnie wskazując na sprawność intelektualną Doktorantki i łatwość poruszania się w badanym przez Nią obszarze wiedzy. Wszystkie najważniejsze i dyskusyjne wyniki zostały omówione przez Doktorantkę w dojrzały i wnikliwy sposób, z uwzględnieniem pozycji piśmiennictwa (które jest dobrze dobrane i dość aktualne). Ważnym elementem pracy jest rozdział o ograniczeniach pracy, wskazujący na dojrzałość naukową Doktorantki i zdolność do krytycznej samooceny.

Wnioski

Doktorantka kończy swoją dysertację czterema wnioskami:

1. Podczas stymulacji przedsionkowo komorowej wskaźnik sercowy rośnie wraz ze wzrostem częstości stymulacji do 120 uderzeń/minutę.
2. Nie wykazano by jednojamowa stymulacja komorowa była istotnie gorsza od czynności serca przy własnym przewodnictwie AV.
3. Stymulacja dwujamowa z programowanym krótkim AVD (20-80ms) jest istotnie gorsza.
4. W odniesieniu do stymulatorów MICRA AV stwierdzono niekorzystny wpływ wydłużenia parametru Am-Vp na wskaźnik sercowy. Jednocześnie wzrost częstości pracy serca zarówno podczas stymulacji w trybie VVI jak i VDD poprawiał wskaźnik sercowy.

W ocenie Recenzenta wnioski wynikają z uzyskanych wyników i odpowiadają postawionym celom badawczym. Być może warto było we wnioskach odnotować, że płeć, wiek (> lub <75 lat), BMI, terapia beta-blokerami oraz dodatni wywiad w kierunku przewlekłej niewydolności serca nie miały wpływu na indeksowany rzut serca w badanej populacji, poza umieszczeniem tej informacji przez Doktorantkę w wynikach.

Zabrakło mi informacji w wynikach własnych dotyczącej wydłużania AVD, tak istotnego w procesie promocji rytmu własnego.

Z obowiązku Recenzenta chciałabym przedstawić swoje uwagi i pytania do Doktorantki:

1. Uważam, że wniosek nr 4, jest nieco przedwczesny i nieprecyzyjny. Budowanie wniosków na podstawie przebadania jednej chorej wydaje się być nieuzasadnione.
2. Jak Doktorantka tłumaczy fakt, że zwiększanie opóźnienia mechanicznej czynności przedsionka (Am-Vp) do wartości maksymalnej 200 ms wpływało niekorzystnie na wskaźnik sercowy u chorej z bezelektrodowym stymulatorem serca?
3. Czy Doktorantka może wskazać jaki zakres AVD był najbardziej korzystny z hemodynamicznego punktu widzenia w badanej grupie chorych?
4. Czy promowanie własnego rytmu ma sens wg Doktorantki w świetle wniosku nr2?
5. Czy wiadomo w jakiej pozycji znajdowała się elektroda komorowa w grupie badanych chorych (wierzchołek, przegroda czy His)?
6. Dlaczego Doktorantka wybrała tylko pacjentów ze stymulatorami firmy Biotronik?
7. Do jakich wartości można wydłużać AVD w promocji rytmu własnego wg Doktorantki?
8. Czy zastosowana metoda oceny wskaźnika sercowego przy użyciu monitora CNAP została oceniona pod kątem jej powtarzalności?
9. Czy Doktorantka uważa, że optymalizacja AVD przy użyciu monitora CNAP może być stosowana jako rutynowa metoda programowania chorych z IPG z określonych grup?

Podsumowanie recenzji

Przedstawiona mi do recenzji praca stanowi oryginalne i wartościowe dokonanie Doktorantki oraz świadczy o dobrym opanowaniu warsztatu pracy naukowej jak i wyborze jej tematyki. Praca badawcza wnosi nowe poznawcze i praktyczne przesłania kliniczne. Rozprawa przygotowana jest starannie, a temat, który podjęła Doktorantka w swojej dysertacji jest interesujący i na czasie wobec wzrastającej liczby chorych z IPG.

Lekarz Patrycja Stępniak za cel pracy wyznaczyła sobie ocenę zależności pomiędzy rzutem serca a parametrami pracy IPG, a wyniki Jej badań doprowadziły do sformułowania wniosków zgodnych z celami pracy i będących przyczynkiem do aktualnej wiedzy na ten temat. Powyższa dysertacja powstawała jako prospektywne badanie jednoosrodkowe z wykorzystaniem nieinwazyjnej powtarzalnej metody do oceny rzutu serca.

Uwagi zawarte w recenzji nie zmieniają mojej ogólnej pozytywnej oceny klinicznej pracy badawczej przedstawionej w rozprawie doktorskiej.

Rozprawa lek. Patrycji Sępniak „Ocena zależności pomiędzy rzutem serca a parametrami pracy implantowanego układu do elektroterapii serca” spełnia warunki stawiane pracom naukowym na stopień doktora nauk medycznych określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). Niniejsza dysertacja dowodzi dobrego przygotowania teoretycznego w dziedzinie odpowiadającej podjętemu tematowi, świadczy o umiejętności samodzielnego planowania i prowadzenia badań naukowych oraz obiektywnej i krytycznej ocenie uzyskanych wyników.

Niniejszym mam zaszczyt przedstawić *Wysokiej Radzie Dyscyplin Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego* wniosek o dopuszczenie lek. Patrycji Sępniak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


KIEROWNIK
Kliniki i Zakładu
Centrum Serca i Naczyniowłóknicy
Uniwersytetu Medycznego w Warszawie
Prof. dr hab. med. Jerzy Krzysztof Wrancisz