

Recenzja pracy doktorskiej lekarza medycyny Piotra Gardziejczyka

„Tachykardiomiopatia u pacjentów ze strukturalną chorobą serca – wpływ zabiegu ablacji przezcewnikowej na jakość życia, parametry kliniczne i biochemiczne”

Promotor pracy: dr hab. med. Aleksander Maciąg

W związku ze starzeniem się populacji częstość występowania niewydolności serca (HF) stale wzrasta i jest ona aktualnie jednym z najważniejszych i najczęstszych schorzeń kardiologicznych. Arytmie bardzo często współlistnieją u pacjentów z HF. Mogą one być pierwotną przyczyną HF i wówczas stanowią jednostkę chorobową nazwaną kardiomiopatią tachyarytmiczną. Wg Wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) dotyczących diagnostyki i leczenia chorych z częstoskurczem nadkomorowym z 2019 r. kardiomiopatia tachyarytmiczna (kardiomiopatia indukowana arytmia) definiowana jest jako odwracalna przyczyna zaburzonej funkcji lewej komory z powodu przetrwałego częstoskurczu lub bardzo częstych pobudzeń dodatkowych, która może prowadzić do rozwoju niewydolności serca i śmierci. Podstawą rozpoznania jest wykluczenie innych przyczyn dysfunkcji lewej komory oraz badania obrazowe i wywiad obecności przetrwałych lub często nawracających częstoskurczów lub licznych pobudzeń dodatkowych. Po wyeliminowaniu arytmii obserwuje się poprawę frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF), która w kardiomiopatii tachyarytmicznej wynosi często $< 30\%$, wymiar późnorozkurczowy lewej komory wynosi zwykle < 65 mm, a późnoskurczowy < 50 mm. Większe objętości sugerują, że zasadniczą chorobą jest kardiomiopatia rozstrzeniowa, choć w ostatnich latach często obserwuje się nakładanie schorzeń i wyodrębniono typ II kardiomiopatii wywołanej arytmia, która występuje

u pacjentów z wcześniej rozpoznaną strukturalną chorobą serca i prowadzi do pogorszenia już wcześniej obniżonej LVEF oraz do nasilenia objawów HF. Na wyodrębnienie typu II wpływ miał rozwój coraz bardziej skutecznych metod leczenia zabiegowego arytmii tj. przecewnikowej ablacji i obserwowane korzyści z takiego leczenia zabiegowego u chorych z HF i współistniejącą arytmia. Doktorant podjął się oceny wpływu ablacji przecewnikowej na jakość życia oraz wskaźniki biochemiczne i kliniczne u pacjentów ze strukturalną chorobą serca z komponentą tachykardiomiopatii. Taka tematyka wpisuje się w nurt aktualnych badań nad skutecznością zabiegów ablacji u chorych z arytmiami i niewydolnością serca. Wybór tematyki pracy i określenie jej celów są trafne i aktualne ze względu na rosnącą liczbę pacjentów z HF i współistniejącymi arytmiami oraz coraz szersze zastosowanie zabiegowego leczenia arytmii, czyli ablacji przezskórnej arytmii.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska liczy 98 stron, w tym 10 tabel, 11 rycin i 125 pozycji piśmiennictwa. Układ pracy jest typowy dla rozpraw doktorskich.

W rozdziale Wstęp Autor bardzo obszernie omawia epidemiologię, patomechanizmy, diagnostykę tachykardiomiopatii oraz arytmie prowadzące do rozwoju tego schorzenia, a także metody oceny jakości życia u pacjentów z chorobami kardiologicznymi. Autor omawia tu również, co zasadne znaczenie przecewnikowej ablacji w leczeniu tachykardiomiopatii. Wstęp wydaje się, jednakże aż nadto obszerny i momentami nieco odbiegający od tematu rozprawy doktorskiej. Brak w nim m.in. odniesień do Wytycznych ESC dotyczących wskazań do leczenia zabiegowego różnych rodzajów arytmii u pacjentów z HF. Dobrym uzupełnieniem Wstępu byłoby dodatkowo uzasadnienie wyboru tematu przez Doktoranta.

Cele pracy tj. 1) ocena wpływu ablacji przecewnikowej na jakość życia u pacjentów ze strukturalną chorobą serca z komponentą tachykardiomiopatii oraz 2) ocena wpływu ablacji przecewnikowej zaburzeń rytmu serca na wskaźniki biochemiczne oraz kliniczne u pacjentów ze strukturalną chorobą serca z komponentą tachykardiomiopatii, a także hipoteza badawcza

sformułowane są w sposób jasny i poprawny i wpisują się w aktualne kierunki badawcze dotyczące HF, współistniejących arytmii w znacznej grupie pacjentów z HF, a także rosnącego znaczenia ablacji podłoża arytmii u chorych ze strukturalnymi chorobami serca.

Do realizacji postawionych celów Doktorant przebadął kolejnych pacjentów z rozpoznaniem strukturalnej choroby serca oraz objawami niewydolności serca z podejrzeniem istotnej komponenty tachykardiomiopatii, którzy byli kierowani na ablację przezcewnikową przetrwałej arytmii w ramach jednośrodkowego, prospektywnego badania przeprowadzonego w Narodowym Instytucie Kardiologii w Warszawie. Okres obserwacji wynosił 6 miesięcy. Analizowano skuteczność ablacji, wpływ zabiegu ablacji na parametry echokardiograficzne, klasę czynnościową NYHA, biomarkery niewydolności serca takie jak: NT-proBNP, TnT, CK-MB, sST-2, TIMP-1 i MMP-9, a także na jakość życia ocenianą za pomocą dwóch kwestionariuszy: EQ-5D-3L oraz MLHFQ. Zaletą pracy jest wiele ocenianych parametrów po zabiegu ablacji co pozwoliło na wnikliwą ocenę wpływu ablacji na jakość życia, parametry kliniczne oraz biochemiczne. Sformułowanie: „podejrzenie istotnej komponenty tachykardiomiopatii” wydaje się mało precyzyjne i niesie ryzyko wyboru niejednorodnej grupy badanej, podobnie jak sformułowanie zawarte w kryteriach włączenia do badania: „wcześniej zdiagnozowana strukturalna choroba serca, definiowana jako jakikolwiek nieprawidłowości strukturalne w echokardiografii przezklatkowej (TTE) lub w badaniu rezonansu magnetycznego serca (np. kardiomiopatia niedokrwienna lub nieniedokrwienna, przebyta skuteczna interwencja zastawkowa, przebyte zapalenie mięśnia sercowego)”. Jakikolwiek, to znaczy jakie?

W analizie statystycznej prawidłowo dobrano test statystyczne i jest ona wielokierunkowa.

Wyniki Autor przedstawił czytelnie i skrupulatnie posiłkując się 9 tabelami i 7 rycinami. Grupę badaną stanowiło 35 pacjentów, w średnim wieku 65.9 ± 8.7 lat, 80% badanych stanowili

mężczyźni. Najczęstszą przyczyną kardiomiopatii arytmicznej typu II w badanej populacji było przetrwałe migotanie przedsionków (AF, 13 pacjentów, 37,1%), a następnie: przetrwały częstoskurcz przedsionkowy w mechanizmie macro-reentry (8 pacjentów, 22,9%), skurcze dodatkowe komorowe (PVC, 8 pacjentów, 22,9%) i przetrwałe typowe trzepotanie przedsionków (6 pacjentów, 17,1%). Zabieg ablacji był skuteczny u 30 pacjentów, nieskuteczne zabiegi ablacji dotyczyły 3 pacjentów z PVC oraz 2 chorych z AF, a zatem skuteczność zabiegów ablacji w przypadku przetrwałego AF wynosiła niemal 85%, a w przypadku niektórych innych arytmii 100%.

Niewątpliwym ograniczeniem badania jest mała grupa badana - 35 pacjentów, a także krótki okres obserwacji (6 miesięcy). Zapewne cennym uzupełnieniem pracy byłby roczny lub nawet dłuższy okres obserwacji. W zakresie charakterystyki podstawowej grupy badanej uwagę zwraca etiologia wyjściowa niewydolności serca – 63% chorych miało nie-ischemiczną przyczynę HF i warto byłoby sprecyzować tę podgrupę chorych tj. jaki odsetek pacjentów stanowili chorzy z wadami zastawkowymi, jaką grupę pacjenci z etiologią pozapalną bądź pierwotną rozstrzeniową kardiomiopatią.

Analizowana przez Doktoranta jakość życia pacjentów oceniana zarówno jednym jak i drugim testem poprawiła się już po 3 miesiącach po zabiegu ablacji i poprawa ta utrzymywała się 6 miesięcy po ablacji. Mimo, małej populacji badanej szkoda, że nie podano charakterystyki pacjentów, u których obserwowano poprawę jakości życia oraz chorych, u których tej poprawy nie stwierdzono oraz nie przeanalizowano niezależnych czynników związanych w poprawą jakości życia w badanej populacji pacjentów z tachykardiomiopatią i strukturalną chorobą serca poddawanych ablacji arytmii.

Skuteczny zabieg ablacji w istotny sposób wpływał na parametry echokardiograficzne w zakresie poprawy LVEF. Nie obserwowano natomiast istotnej redukcji wymiarów lewej komory, ale w badanej populacji wymiary końcowoskurczowy i końcoworozkurczowy nie były

bardzo powiększone, co mogło mieć wpływ na brak istotnej statystycznie poprawy w zakresie tych parametrów po zabiegu ablacji. U pacjentów, u których zabieg był nieskuteczny nie stwierdzono znamiennej statystycznie poprawy w zakresie LVEF. Średnia frakcja wyrzutowa lewej komory w całej badanej populacji wynosiła 37.4 ± 9.1 % i jak podaje Doktorant poprawiła się u 4 pacjentów w takim stopniu, że nie kwalifikowali się oni do implantacji ICD, a zatem poprawiła się do wartości powyżej 35%. Wyjściowa wartość LVEF wskazuje, że w grupie badanej byli pacjenci z obniżoną (HF_rEF) oraz łagodnie obniżoną LVEF (HF_mrEF). W przypadku analizowania małej grupy badanej jak w omawianej rozprawie doktorskiej warto byłoby dodać informacje o tym jaki odsetek pacjentów stanowili chorzy z LVEF $\leq 35\%$, 36-40% oraz $> 40\%$.

W badanej populacji Doktorant wykazał również istotną redukcję poziomu NT-proBNP po skutecznym zabiegu ablacji przezcewnikowej, a także poprawę w zakresie klasy czynnościowej NYHA 6 miesięcy po zabiegu.

Niewątpliwie cennym uzupełnieniem badania byłoby porównanie jakości życia oraz badanych parametrów biochemicznych i klinicznych z grupą kontrolną, czyli grupą chorych z strukturalną chorobą serca i tachykardiomiopatią, którzy nie byli poddawani zabiegowi ablacji, ale leczeni byli farmakologicznie antyarytmicznie.

Drobne uwagi edytorskie dotyczące Wyników:

- w Tabeli 3 wkraść się błąd: ostatnia kolumna to raczej porównanie 6m vs 3m zamiast 6m vs 0m,
- niezgodność między Tabelą 4 a Ryciną 9 w wartościach p,
- brak wykazu skrótów pod Tabelami,
- w tekście dotyczącym klasy czynnościowej NYHA Doktorant podaje informację o istotnej statystycznie poprawie w zakresie klasy NYHA ($p < 0,001$), nie ma natomiast informacji o wartościach p w Tabeli 8 i 10.

Na podstawie otrzymanych wyników Doktorant wysnuł wnioski: 1) wyraźna i istotna poprawa w zakresie jakości życia u pacjentów ze strukturalną chorobą serca i komponentą arytmiczną występuje już po trzech miesiącach od skutecznego zabiegu ablacji i utrzymuje się w okresie obserwacji; 2) znaczący spadek poziomu biomarkerów przeciążenia i uszkodzenia mięśnia sercowego, przy jednoczesnym braku istotnych zmian w poziomach biomarkerów włóknienia obserwowany jest po ablacji przezcewnikowej; 3) obecna jest znacząca poprawa kliniczna i echokardiograficzna po skutecznej ablacji cewnikowej w badanej grupie pacjentów. Przedstawione wnioski korelują z celami pracy, są wyciągnięte poprawnie i odnoszą się prawidłowo do postawionych we wstępie pracy celów.

W Dyskusji Doktorant odnosi się do uzyskanych wyników w świetle dotychczas publikowanych danych. Dyskusja świadczy o znajomości zagadnienia. Autor omawia wcześniej publikowane dane, wiele jednak zawartych jest w Dyskusji informacji ogólnych, które sprawiają wrażenie ciągu dalszego obszernego Wstępu. Zbyt mało zawartych jest w Dyskusji merytorycznych odniesień do dotychczasowej literatury i przedyskutowania otrzymanych wyników. Warto byłoby przedyskutować wyniki w odniesieniu do znaczenia ablacji i wpływu na parametry biochemiczne i kliniczne u pacjentów z różnymi rodzajami arytmii, a także odnieść się do aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

Ocena jakości życia u pacjentów z strukturalną chorobą serca i tachykardiomiopatią, a także określenie wpływu ablacji wśród tych chorych na jakość życia, parametry biochemiczne i kliniczne wydaje się niełatwym zadaniem, Doktorant miał zatem nieproste zadanie podejmując się takiej analizy. Przedstawiona rozprawa doktorska wskazuje, że Autor wykazał dobre przygotowanie merytoryczne i znajomość zagadnienia. Praca jest cennym opracowaniem wnoszącym dodatkowe informacje dla praktyki klinicznej i dowodzi, że Doktorant dobrze radzi sobie z opracowaniem i interpretacją wyników otrzymanych w badaniu naukowym.

Podsumowując, należy stwierdzić, że praca doktorska lek. Piotra Gardziejczyka pt. „Tachykardiomiopatia u pacjentów ze strukturalną chorobą serca – wpływ zabiegu ablacji przezcewnikowej na jakość życia, parametry kliniczne i biochemiczne” jest wartościowym opracowaniem dotyczącym wpływu ablacji na jakość życia, wskaźniki biochemiczne i kliniczne u pacjentów ze strukturalną chorobą serca z komponentą tachykardiomiopatii.

Przedstawiona mi do recenzji praca spełnia wszystkie wymagania stawiane pracom doktorskim. W związku z tym wnioskuję do Wysokiej Rady o dopuszczenie lek. Piotra Gardziejczyka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Zabrze, dn. 12.01.2023 r.

2372241 dr hab. n. med.
Ewa Jędrzejczyk-Patej
kardiolog

Jędrzejczyk-Patej Ewa

dr hab. med. Ewa Jędrzejczyk-Patej
Oddział Kliniczny Kardiologii
Katedry Kardiologii, Wrodzonych
Wad Serca i Elektroterapii
Śląskie Centrum Chorób Serca w
Zabrze