Rzeszów, dn. 2023-01-15

Dr. hab. n. med. Piotr Futyma, prof. UR
Zakład Kardiologii, Uniwersytet Rzeszowski
Ośrodek Kardiologii Zabiegowej im. Św. Józefa
ul. Anny Jagiellonki 17, Rzeszów

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza Piotra Gardziejczyka pt. „Tachykardiomiopatia u pacjentów ze strukturalną chorobą serca – wpływ zabiegu ablacji przezcewnikowej na jakość życia, parametry kliniczne i biochemiczne"

Promotor: Dr hab. n. med. Aleksander Maciąg

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarza medycyny Piotr Gardziejczyka pt. „Tachykardiomiopatia u pacjentów ze strukturalną chorobą serca – wpływ zabiegu ablacji przezcewnikowej na jakość życia, parametry kliniczne i biochemiczne" to interesujące opracowanie poruszający bardzo ważny obecnie temat jaki dotyczy optymalnej diagnostyki i leczenia chorych dotkniętych zaburzeniami rytmu serca i współwystępującą dysfunkcją strukturalną serca.

Zaburzenia rytmu serca u chorych ze strukturalnie chorym sercem mogą stanowić wyzwanie dla określenia optymalnej strategii leczenia takiego chorego z kilku powodów. Po pierwsze, obecność zaburzeń rytmu serca może potęgować dolegliwości ze strony układu krążenia u chorych z już upośledzoną funkcją mechaniczną serca. Po drugie, wszelkie arytmie mogą przyczyniać się do postępu dysfunkcji serca jako pompy. Po trzecie, osłabiona mechaniczna czynność komór może predysponować do występowania lub nasilania się zaburzeń rytmu, utrudniając postępowanie terapeutyczne. Po czwarte, nakładanie się objawów ze strony niewydolnego mechanicznie serca i arytmii, a przecież obydwie jednostki mogą powodować podobne subiektywne dolegliwości u dotkniętych nimi chorych, może utrudniać określenie jasno sprecyzowanego celu terapii. Po piąte,

zaburzenia rytmu serca, gdy są słabo kontrolowane, mogą układać się w formy gromadne i być powodem nie tylko omdleń u chorych z już i tak upośledzonym krążeniem, ale również prowadzić do nagłej śmierci sercowej w mechanizmie arytmicznym, u pacjentów już i tak nagłym zgonem często zagrożonych. Zapewne rodzajów korelacji pomiędzy strukturalnie chorym sercem a zaburzonym jego rytmem można by wymieniać jeszcze długo, niemniej jednak choćby te kilka ww. aspektów dość złożonej sytuacji klinicznej może zwracać uwagę jak niekiedy zawiły i wymagający jest to temat.

Wydawać by się mogło, że doskonałym rozwiązaniem u powyższych pacjentów jest ablacja źródła arytmii przy pomocy cewnika. Wszak przez ostatnie dekady dokonał się znamienny postęp w zakresie technik ablacyjnych, pojawiły się nowe technologie ablacyjne, zabiegi stają się stopniowo coraz mniej inwazyjne i mniej obciążające dla chorego. Poprawia się dostęp do pracowni elektrofizjologicznych które dysponują coraz to nowszym sprzętem zarówno do samej ablacji, jak i dokładniejszymi przyrządami do mapowania i przez to lepszego oraz szybszego określania mechanizmów arytmii. Pracownie wyposażane są systematycznie w coraz to nowsze urządzenia do obrazowania serca, takie jak zaawansowane angiografy, czy metody obrazowania ultrasonograficznego, również wewnątrzsercowego. Wsparcie pozyskujemy także z metod obrazowania przedzabiegowego, takich jak tomografia komputerowa czy rezonans magnetyczny, które dziś są wstanie niekiedy bardzo dokładnie określić cel dla ablacji na długo przed uzyskaniem dostępu naczyniowego. Sam dostęp naczyniowy jest również usprawniony poprzez popularyzację uzyskiwania nakłuć żylnych i tętniczych pod kontrolą USG. Kontrola pozabiegowa skuteczności ablacji również staje się coraz dokładniejsza – upowszechnienie rejestratorów arytmii, czy to dedykowanych urządzeń przenośnych EKG, czy też prostych w obsłudze aplikacji urządzeń mobilnych, niesie ze sobą lepszą kontrolę efektów leczenia. Wydawałoby się, że coraz łatwiejsza droga do bezpiecznej i skutecznej ablacji zaburzeń rytmu serca spowoduje całkowitą eliminację wcześniej wyszczególnionych dylematów diagnostyczno-terapeutycznych.

Choć rola roli ablacji w leczeniu zaburzeń rytmu serca stale wzrasta, należałoby sobie na moment uświadomić miejsce leczenia zabiegowego we współczesnej terapii chorych z niewydolnym sercem. Ablacja przy pomocy elektrody nadal jest zabiegiem inwazyjnym wymagającej hospitalizacji – często jednej z kilku które potrzebne są chorym strukturalnymi chorobami serca. Kolejny pobyt w szpitalu i kolejny zabieg inwazyjny mogą stanowić istotne obciążenie dla tych pacjentów. Chorzy świadomi niektórych ograniczeń zabiegu i pewnych niedogodności z nim związanych, w perspektywie konieczności zmierzenia się z powikłaniami, które przecież mogą towarzyszyć wszelkim terapiom interwencyjnym, oczekiwaliby definitywnego określenia rokowania w zakresie potencjalnej poprawy funkcji hemodynamicznej serca po potencjalnie skutecznym zabiegu. Chcieliby także poznać szanse na trwałe usunięcie danego zaburzenia rytmu serca po profesjonalnie wykonanej ablacji. Dlatego też

niezmiernie ważnym wydaje się być określenie jaką dokładnie rolę odgrywa ablacja u pacjentów ze strukturalnie chorym sercem właśnie.

A stawka poprawnego określenia terapii u chorych ze strukturalnie chorym sercem jest przecież bardzo wysoka. Prawidłowa identyfikacja pacjentów i precyzyjnie wykonany zabieg ablacji mogą prowadzić do poprawy kurczliwości mięśnia sercowego, a w sytuacjach granicznych może pozwolić na odroczenie lub całkowitą eliminację potrzeby profilaktycznych terapii np. przy pomocy wszczepionego kardiowertera-defibrylatora, wraz z całym jej inwentarzem, czyli m. in. ryzykiem nieadekwatnych wyładowań, ryzykiem infekcji czy powikłań związanych z uszkodzeniami elektrod. Wyprowadzanie chorego z wyjściowo obniżoną funkcją lewej komory ma szanse na znaczące polepszenie przeżycia u tych pacjentów – wszakże rokowanie u pacjentów z stadium rozstrzeni mięśnia lewej komory jest często równie złe jak w przypadku złośliwej choroby nowotworowej.

Tytuł pracy jest zgodny z treścią rozprawy. Wstęp jest obszerny i zawiera łącznie 19 podrozdziałów stanowiących szczegółowe źródło informacji nt. problemu badawczego, epidemiologii, patofizjologii oraz diagnostyki. Doktorant szczegółowo opisuje kolejne rodzaje zaburzenia rytmu serca mogące mieć wpływ na przebieg kliniczny u pacjentów ze strukturalną chorobą serca. Omówione zostały zagadnienia związane z jakością życia i obecne wskazania do ablacji poszczególnych arytmii. Autor przedstawił także logiczną ścieżkę diagnostyki chorych z kardiomiopatią i współwystępującą komponentą arytmiczną. Szczególnie interesująco zostały przedstawione kolejne fazy przebiegu kardiomiopatii – od uruchomienia początkowych mechanizmów kompensacyjnych organizmu aż do dysfunkcji skurczowej lewej komory o istnieniu których dowiadujemy się szczegółowo z badań na modelach zwierzęcych które przytacza Doktorant.

Cel pracy i hipoteza badawcza są dobrze i klarownie zdefiniowane. W rozdziale „Metodyka" Doktorant dokładnie scharakteryzował plan prospektywnego badania obserwacyjnego. Ostatecznie grupę badaną stanowiło 36 kolejnych chorych, w tym 7 kobiet, w wieku 65,9±8,7 lat, z rozpoznaniem strukturalnej choroby serca oraz objawami niewydolności serca z podejrzeniem istotnej komponenty arytmicznej. Po włączeniu do badania pacjenci zostawali poddawani ocenie klinicznej a także, przy pomocy zwalidowanych kwestionariuszy, oceniono ich jakość życia. Pacjenci mieli również wykonywane badanie echokardiograficzne oraz ocenę biomarkerów niewydolności serca. W kolejnym etapie przeprowadzano zabiegi ablacji prądem częstotliwości radiowej lub krioablacji balonowej. Wizyty kontrolne odbywały się po trzech oraz sześciu miesiącach od zabiegu i były połączone z ponowną oceną wybranych parametrów. Ocena efektywności zabiegu w odniesieniu do arytmii komorowych oparta była o uznane pomiary takie jak 80-procentowy spadek ilości dodatkowych pobudzeń komorowych lub wzrost odsetka stymulacji resynchronizującej powyżej 98%.

Do oceny skuteczności leczenia arytmii przedsionkowej wykorzystano klasyczny brak epizodów nadkomorowej trwających powyżej 30s. W przypadku pacjentów z wszczepionymi urządzeniami ładunek arytmii wynoszący mniej niż 1% definiował skuteczność ablacji. U większości chorych (32 pacjentów) uzyskano eliminację arytmii zgodnie z zaproponowanymi kryteriami. U dwóch pacjentów spośród 8 leczonych ablacją z powodu arytmii komorowych nie udało się skutecznie wyeliminować ogniska arytmogennego. Migotanie przedsionków z kolei nawróciło u jedynie dwóch uczestników badania, co jest wynikiem bardzo dobrym, biorąc pod uwagę fakt, że większość pacjentów w badanej grupie cierpiała z powodu przetrwałej formy arytmii nadkomorowej. Do analizy wyników wykorzystano standardowe metody statystyczne. W obserwacji uzyskano poprawę frakcji wyrzutowej lewej komory do zadowalającej wartości 46,3±10,3% ze średnią poprawą o 6,9±6,4% po 6 miesiącach. Co bardzo istotne u czterech chorych poprawa funkcji lewej komory powyżej 35% pozwoliła na eliminację wskazań do implantacji kardiowertera-defibrylatora. Dobre efekty ablacji przełożyły się na jakość życia chorych: istotną poprawę w stosunku do wartości wyjściowych zaobserwowano po trzech i sześciu miesiącach przy zastosowaniu oceny obydwu wykorzystywanych kwestionariuszy. Co ciekawe, nie zaobserwowano istotnej różnicy między wynikami uzyskanymi po trzech i sześciu miesiącach: te wyniki sugerują szybką i utrzymującą się w czasie poprawę jakości życia po zabiegu ablacji. Zwraca uwagę fakt, że pewną poprawę uzyskano również u pacjentów, u których nie udało się skutecznie wyeliminować zaburzeń rytmu serca. Może to poniekąd przemawiać za oddziaływaniem efektu placebo wykonywanych zabiegów interwencyjnych i stymulować środowisko elektrofizjologów do dalszej dyskusji. Korzyść z zastosowania ablacji przełożyła się również na obniżenie markerów biochemicznych takich jak poziom wysoce czułej tropiony T, czy peptydów natriuretycznych we krwi. Zmuszający do zastanowienia jest fakt, że parametry markerów włóknienia nie uległy poprawie.

Dyskusja została przedstawiona w sposób bardzo szczegółowy i jest dominującą częścią manuskryptu. Jest wsparta obszernymi danymi literaturowymi na które składa się ponad 120 pozycji piśmiennictwa. Jest ona doprawdy istotnym kompendium informacji nt. metod określania jakości życia u pacjentów dotkniętych zaburzeniami rytmu serca. Podobnie wnikliwa analiza innych parametrów badanych przez Autora nie budzi zastrzeżeń. Doktorant w sposób zrozumiały, wyczerpujący i przystępny w kolejnych akapitach omawia zagadnienia związane z wpływem obecności arytmii na czynność mięśnia sercowego określanej przy pomocy echokardiografii i wykonywanych badań laboratoryjnych.

W mojej ocenie sformułowany przez Doktoranta wniosek, że „Przeprowadzone badanie wykazało znaczną poprawę jakości życia i LVEF u pacjentów ze strukturalną chorobą serca i komponentą kardiomiopatii arytmicznej poddawanych skutecznym zabiegom ablacji przezcewnikowej" jest poparty uzyskanymi podczas badania wynikami oraz wyczerpującą dyskusją.

Jako recenzent mam następujące uwagi:

1. W manuskrypcie nie znalazłem informacji o pomiarach antropometrycznych włączonych do badania chorych. To o tyle istotne, że większość z nich prezentowała jednostki chorobowe charakterystyczne dla zespołu metabolicznego. Być może poprzez wdrożenie odpowiednich zaleceń dietetycznych, motywację chorego i następczą modyfikację czynników ryzyka można by uzyskać jeszcze lepsze efekty zastosowanych terapii.
2. W wynikach brak jest informacji, czy przeprowadzone zabiegi ablacji wiązały się z wystąpieniem powikłań u chorych włączonych do badania.
3. „Częstoskurcz przedsionkowy w mechanizmie macro-reentry" można zastąpić „atypowym trzepotaniem przedsionków", szczególnie, że właśnie to sformułowanie pojawia się manuskrypcie w opisie Ryciny 3.
4. W Metodyce opisane jest, że w przypadku konieczności mapowania elektroanatomicznego 3D korzystano z systemu Ensite Precision i Doktorant nie wymienia innych systemów. Jednak zaprezentowana mapa na Rycinie 3 została stworzona przy pomocy sytemu Carto.

Pytania do Doktoranta:

1. W tytule swojej rozprawy Doktorant używa sformułowania „Tachykardiomiopatia" natomiast w tekście pojawiają się sformułowania po pierwsze mniej kategoryczne i, co niemniej ważne, spotykane ostatnio coraz częściej w literaturze, takie jak „kardiomiopatia wywołana arytmią" czy „kardiomiopania związana z arytmią". Z kolei w swojej niedawnej publikacji Kardiologii Polskiej, ściśle związanej z rozprawą, słowa tachykardiomiopatia Doktorant nie używa ani razu. Stąd moje pytanie, czy wg. Doktoranta sformułowanie „tachykardiomiopatia" jest tożsame z określeniem „kardiomiopatii zależnej od arytmii" w kontekście np. takich zaburzeń rytmu serca jak pojedyncze dodatkowe pobudzenia komorowe?
2. We wstępie Doktorant informuje, że najczęściej czas od początku arytmii do powstawania tachykardiomiopatii z rozwojem objawów niewydolności serca wynosi kilka miesięcy, a informacja ta, jak wynika z teksu, pochodzi z prac na modelach zwierzęcych. W praktyce klinicznej dość duża część leczonych pacjentów z kardiomiopatiami wywoływanymi arytmią nie jest w stanie określić dokładnie początku objawów arytmicznych, ponieważ ich dolegliwości, gdy się pojawiły, związane były głównie z objawami niewydolności serca.

Szczególnie pacjenci z kardiomiopatią wywołaną dodatkowymi pobudzeniami komorowymi mogą prezentować objawy niewydolności krążenia raczej po dłuższym czasie. Stąd pytanie do Doktoranta, czy nie uważa on, że w przypadku dodatkowych pobudzeń komorowych czas od wystąpienia arytmii do powstania kardiomiopatii może być jednak dłuższy?

3. Na rycinie 2 widzimy zabieg izolacji żył płucnych (IZP) u pacjenta z wszczepionym układem synchronizującym skurcz komór z funkcją kardiowertera-defibrylatora (CRT-D). W związku z dużym postępem technik ablacyjnych jest to obecnie zachęcająca opcja u pacjentów, u których migotanie przedsionków powoduje utratę resynchronizacji. Jakimi parametrami w swojej praktyce klinicznej kieruje się Doktorant kwalifikując takiego chorego do IZP jako alternatywy dla ablacji łącza przedsionkowo-komorowego?

Podsumowując, w mojej ocenie rozprawa doktorska lek. Piotra Gardziejczyka pt.: „Tachykardiomiopatia u pacjentów ze strukturalną chorobą serca – wpływ zabiegu ablacji przezcewnikowej na jakość życia, parametry kliniczne i biochemiczne" dokumentuje dobre przygotowanie Doktoranta w zakresie podjętego tematu. Dowodzi również umiejętnościom do samodzielnego przygotowywania i prowadzenia badań naukowych, krytycznej analizy uzyskiwanych wyników i zdolności podejmowania rzeczowej dyskusji. Przedstawiona praca spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim, zgodnie z rozdziałem 2, artykułem 187 obowiązującej Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 3 lipca 2018 roku. Wobec tego zwracam się więc do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego w Warszawie z wnioskiem o dopuszczenie lek. Piotra Gardziejczyka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto w związku z wysoką wartością merytoryczną przedstawionego mi do recenzji manuskryptu wracam się z prośbą o rozpatrzenie mojego wniosku o wyróżnienie tej pracy.

Prof. UR, dr hab. n. med.
Piotr Futyma
KARDIOLOG, FESC, FEHRA
2405742

Dr hab. n. med. Piotr Futyma, prof. UR

Zakład Kardiologii, Uniwersytet Rzeszowski
Ośrodek Kardiologii Zabiegowej im. Św. Józefa
Ul. Anny Jagiellonki 17
35-623 Rzeszów