Prof. zw. dr hab. med. Romuald Ochotny
I Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
61-848 Poznań, ul. Długa 1/2, tel. (61) 8549146, faks. (61) 8549094

Recenzja pracy

"Przydatność 12-odprowadzeniowego 24-h EKG w ocenie funkcji stymulatora resynchronizującego w grupie pacjentów z zachowanym rytmem zatokowym", której Autorką jest Pani **lek. Dominika Pyszno-Prokopowicz**

Ponad wszelką wątpliwość stymulacja resynchronizująca odnosi znaczące sukcesy w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca. Przez lata stosowania zyskano doświadczenie w jej zastosowaniu, zdecydowanie poprawiła się technologia urządzeń. Oczywiście, metoda nie stanowi panaceum na całe zło jakim jest niewydolność serca.

Spośród różnych metod stosowanych w weryfikacji wskazań do zastosowania najwyższą pozycję utrzymała metoda echokardiograficzna oceny funkcji skurczowej, która w odniesieniu do danych klinicznych pozwala na właściwą kwalifikację. Niestety, ze szkodą dla różnych metod elektrokardiologii nieinwazyjnej, w ocenie wskazań i efektów elektrycznych resynchronizacji pozostał jedynie standardowy zapis EKG. Zmiana - skrócenie - czasu trwania zespołu QRS i określenie odsetka stymulacji dwukomorowej wyraźnie koreluje z poprawą kliniczną (potencjalną), choć (moim zdaniem) o efektywności terapii najlepiej świadczy właśnie ta ostatnia – poprawa wydolności fizycznej, ustąpienie/zmniejszenie objawów niewydolności serca.

Wszczepione urządzenia mają oczywiście funkcję określającą skuteczność – elektryczną - i odsetek stymulacji dwukomorowej. Ocena elektroniczna może nie uwzględniać wszystkich rzeczywistych efektów, poza elektrycznymi, choć przyjmuje się wartość uzyskaną z tego badania

(elektronicznego) za wystarczającą dla uznania terapii za skuteczną, przynajmniej w sensie statystycznym. Im bardziej odsetek zbliżony do 100% tym większa skuteczność.

W rzeczywistości zmiana geometrii i ruchu komory w odpowiedzi na stymulację lewej komory warunkuje efekt hemodynamiczny. W praktyce warunki anatomiczne nie zawsze pozwalają na uzyskanie optymalnej lokalizacji elektrody lewokomorowej i uzyskanie maksymalnego pożądanego efektu. Ten niepewny efekt może odpowiadać za niepełną/ nieskuteczną elektrycznie i hemodynamicznie terapię.

Jakie jest miejsce standardowego (także rejestracji holterowskiej) EKG w ocenie stymulacji resynchronizującej i potrzeba używania tej prostej metody w tych przypadkach? Czy ocena elektroniczna (z oceny „wewnątrzsercowej") ma rzeczywistą przewagę nad standardowym EKG w relacji z efektami hemodynamicznymi w „rzeczywistości" klinicznej?

To pytanie jest podstawą – przynajmniej w części - badania i rozważań w pracy doktorskiej dr Prokopowicz.

Doktorantka postawiła hipotezę roboczą: „u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i zachowanym rytmem zatokowym mimo prawidłowego wyniku uzyskanego podczas kontroli stymulatora na podstawie analizy zapisu wewnątrzstymulatorowego nadal istnieje problem nieprawidłowej resynchronizacji. Ocena 24-h EKG z uwzględnieniem wykonania podczas tego badania 6MWT może stanowić istotne uzupełnienie dla oszacowania prawidłowej stymulacji CRT w tej grupie pacjentów."

Szczegółowe cele pracy ujęła w następujący sposób:

„1. Porównanie wyników oceny funkcji stymulatora CRT uzyskanych na podstawie analizy zapisu z pamięci stymulatora oraz na podstawie analizy 12- odprowadzeniowego 24-h EKG.

2. Zdefiniowanie fragmentów z 24-h badania EKG, których ocena wskazywałaby na zasadność analizy pełnego 24-h zapisu w celu oceny efektywności CRT.

3. Określenie przydatności wykonania 6MWT w trakcie 24-h EKG celem analizy

prawidłowości funkcji stymulatora CRT."

Badaniom poddała kolejnych 43 zgłaszających się na kontrolę pacjentów z zachowanym rytmem zatokowym oraz z implantowanym układem CRT-D/CRT-P. Pacjenci, zakwalifikowani do udziału w badaniu mieli wykonaną rutynową elektroniczną kontrolę rozrusznika, badanie EKG standardowe i metodą Holtera. Po wyzerowaniu licznika stymulatora rozpoczynano równoczesne standardowe monitorowanie czynności rozrusznika oraz rejestrację 24-h EKG. W czasie rejestracji 24-h EKG wykonywano 6. minutowy test marszowy (6MWT) wg przyjętych ogólnie zasad. Po zakończeniu rejestracji 24-h EKG ponownie kontrolowano stymulator oceniając stymulację CRT z okresu rejestracji metodą Holtera.

Analiza pełnych zapisów EKG była wykonywana przez lekarza w sposób interaktywny. Ewolucje traktowano jako „wystymulowane" z pełną resynchronizacją gdy w odprowadzeniu V1 był widoczny załamek R a jego amplituda była większa niż 3 mm. Za odpowiednik elektrokardiograficzny niepełnej resynchronizacji lub utraty resynchronizacji przyjęto:

- redukcję amplitudy załamków R o co najmniej 3 mm w odprowadzeniu V1 (w przypadku gdy amplituda R była większa niż 3 mm),
- redukcję lub zniknięcie załamków R w odprowadzeniu V1 (w przypadku gdy amplituda R była mniejsza niż 3 mm), przy czym za brak załamka R uznano także każdy załamek R o amplitudzie $\leq$ 1 mm,
- wydłużenie czasu trwania zespołów QRS w odprowadzeniu V1 o ponad 40 ms,
- zmianę proporcji R/S w odprowadzeniu V1.

Oceniano również arytmie komorowe i nadkomorowe (choć tu nie wliczano ewolucji nadkomorowych przewodzonych przez stymulator). Za wyliczony próg skutecznej stymulacji CRT przyjęto 95%.

Kolejnym etapem dociekań Doktorantki było poszukiwanie takich fragmentów zapisu z 24-h Holter EKG, których ocena mogłaby wskazywać na zasadność odstąpienia od żmudnej i długotrwałej oceny pełnego badania. Oceniała zapis EKG w czterech arbitralnie zdefiniowanych jednominutowych fragmentach zapisu EKG: podczas minimalnej i maksymalnej częstotliwości rytmu oraz w pierwszej i ostatniej minucie 6MWT. Podczas tej oceny oparto się jedynie na pomiarze R/S. W ocenie poprawności stymulacji dwukomorowej (BiV) w spoczynkowym EKG stosowano algorytmy proponowane w pracy Jastrzębskiego i wsp., a opierając się na krokach zaproponowanych przez Ploux i wsp. ocenę położenia elektrody lewokomorowej.

Doktorantka stwierdziła, że średni odsetek prawidłowej stymulacji w badaniu elektronicznym (> 95% BiV) wynosił 97,7 $\pm$3,5%, natomiast wg 24-h badania EKG – 91,6 $\pm$ 17,6 %. Obie metody kontroli CRT oceniały stymulację w sposób niezależny (test Fishera $p<0,05$). W analizie jednoczynnikowej jedynie liczba pobudzeń komorowych na dobę (przy współczynniku ryzyka 1,05) związana była z prawdopodobieństwem niepełnej resynchronizacji, w wieloczynnikowej niezależnie związane z występowaniem okresowej niepełnej resynchronizacji były: obecność komorowych zaburzeń rytmu, wyższa o 10 uderzeń na minutę maksymalna częstotliwość rytmu serca, dłuższy o każde 10 ms czas trwania QRS przy minimalnej częstotliwości rytmu oraz wydłużenie zaprogramowanego opóźnienia przedsionkowo-komorowego o każde 10 ms.

U 12 pacjentów – na podstawie EKG - stymulacja CRT została oszacowana na $\leq$ 95%. U 9. z nich obserwowano zmienność proporcji R/S w odprowadzeniu V1 w wybranych jednominutowych fragmentach 24-h EKG. Analiza porównawcza fragmentów EKG podczas minimalnej i/lub maksymalnej częstotliwości rytmu serca oraz podczas 1 i 6 minuty 6MWTw 24-h EKG, wg Doktorantki, może wskazywać na niepełną resynchronizację.

Na podstawie przedstawionych analiz Autorka sformułowała następujące wnioski:

1. U chorych z zachowanym rytmem zatokowym i z prawidłową funkcją stymulatora resynchronizującego oszacowaną na podstawie analizy zapisu z pamięci stymulatora, 24-godzinna rejestracja EKG metodą Holtera może wskazywać na zaburzenia stymulacji resynchronizującej. Obie formy kontroli CRT (kontrola w PKUW i 24-h EKG) wzajemnie się uzupełniają.

2. Różnice w morfologii wystymulowanych zespołów QRS (proporcji R/S) ocenianej w odprowadzeniu V1) pomiędzy dwoma wybranymi fragmentami z 24-godzinnego EKG (podczas minimalnej i/lub maksymalnej HR i/lub w 1 i 6 minucie 6MWT) uzasadniają konieczność wnikliwej analizy pełnego zapisu holterowskiego w celu oceny poprawności resynchronizacji. Wybrane cztery fragmenty z pełnej 24-h rejestracji EKG mogą stanowić *screening* dla pełnego badania.

3. Wykonanie 6MWT w trakcie rejestracji 24-h EKG zwiększa efektywność tego badania w ocenie funkcji CRT.

Jakie uwagi nasuwają się po lekturze pracy?

Czy liczebność badanej populacji jest wystarczająca dla wyciągania wniosków? Czy można przyjąć, że zmiany morfologii QRS w zapisie powierzchniowym EKG nie są wynikiem zmian pozycyjnych?

Dla recenzenta najważniejszym „wrażeniem", które pozostało po lekturze pracy jest przeświadczenie, potwierdzające własne praktyczne obserwacje, że badanie EKG ambulatoryjne metodą Holtera, jest niezwykle żmudne a wynik analizy zależy od przygotowania („skrupulatności oczyszczenia") zapisu do oceny i „cierpliwości" osoby analizującej zapis holterowski. Stąd, najbardziej ciekawe są elementy pracy dotyczące użyteczności wyników analizy EKG w czasie 6 minutowego testu marszowego dla określenia prawidłowości stymulacji resynchronizującej (skutecznej resynchronizacji). Niestety, brak

wielu danych sprzed implantacji i obserwacji prospektywnej (z założenia) nie pozwala na sprecyzowanie związku stwierdzanych zmian w EKG powierzchniowym sugerujących brak lub nieskuteczną resynchronizację z efektami klinicznymi. W analizie morfologii zespołów QRS Doktorantka posłużyła się tylko jednym z uznanych (choć uważam, że bardzo dobrym) algorytmem oceny efektów elektrycznych stymulacji. Te wątpliwości nieobce były też Doktorantce, co wynika z tekstu podrozdziału „Ograniczenia badania".

Wnioski rzeczywiście wynikają z efektów analiz uzyskanych rezultatów badania.

Czy Doktorantka wypełniła swoimi badaniami założone cele, ale i spełniła oczekiwania czytelnika? Uważam, że w pierwszej części, tak. Niestety, kilka problemów pozostało bez rozwiązania.

Przyjęte dla oceny rezultatów badania metody statystyczne są proste i dobrze dobrane.

Dysertacja napisana jest z zachowaniem wymogów klasycznej rozprawy naukowej. Mógłbym dyskutować nad pewnymi sformułowaniami a ilustracje i schematy graficzne wymagałyby – moim zdaniem – pewnych zmian edytorskich, np. nie rozumiem sensu – ponownego - prezentowania rycin przedstawionych wcześniej w tekście, podpisy pod tabelami są mało oddzielone od tekstu pracy. Dla pełnego obrazu warto byłoby też przedstawić dane wszczepionych urządzeń, ustawienia, itp. Pewnie chochlik drukarski wprowadził pewne błędy, np.: czy czas zbierania przypadków to „od 2001 czy 2011 r." – (tekst pracy a streszczenie).

Temat bardzo ważny ze względów poznawczych i utylitarnych, i choć nie sądzę, żeby został definitywnie rozwiązany, to wyniki stanowią wzbogacenie literatury przedmiotu.

Wprowadzenie do rozprawy i omówienie świadczą o wiedzy Doktorantki z zakresu tematu pracy. Daje się zauważyć wyważony stosunek do własnych wyników, ograniczeń i problemów.

Dołączona literatura jest nowoczesna, wystarczająco obszerna.

Podniesione uwagi, jak sądzę, będą podstawą do owocnej dyskusji z Doktorantką.

Uważam, że praca spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych.

Zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Warszawie z wnioskiem o dopuszczenie lek. Dominiki Pyszno-Prokopowicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Poznań, 5.8.2016 r.