



Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. prof. nadzw. Jerzy Krzysztof Wrancisz

CENTRUM KLINICZNO-DYDAKTYCZNE
92-213 Łódź, ul. Pomorska 251
Tel. 42 201 43 60, fax 42 201 43 61

Łódź, dnia 05 września 2016 r.

Ocena rozprawy doktorskiej

lek. Dominiki Pyszno-Prokopowicz pt.:

„Przydatność 12- odprowadzeniowego 24-h EKG w ocenie funkcji stymulatora resynchronizującego w grupie pacjentów z zachowanym rytmem zatokowym”

z Kliniki Rehabilitacji Kardiologicznej i Elektrokardiologii Nieinwazyjnej

Instytutu Kardiologii

im. Prymasa Tysiąclecia Kardynała Stefana Wyszyńskiego

w Warszawie

Wprowadzenie do recenzji

Wartość badania elektrokardiograficznego (EKG) jako metody oceniającej poprawność działania stymulatora resynchronizującego nie budzi żadnych wątpliwości. Ocenia ono niestety tylko krótki czas rejestracji, tym samym nie daje odpowiedzi czy stymulacja resynchronizująca (CRT) jest skuteczna u pacjenta przez całą dobę, a jak dobrze wiadomo odsetek skutecznej stymulacji bliski 100% jest warunkiem sukcesu terapeutycznego przy stosowaniu tej metody leczniczej.

Poszerzenie diagnostyki standardowego EKG o badanie 24-godzinne metodą Holtera wydaje się być oczywistym rozwiązaniem. Metoda ta może być cennym uzupełnieniem badania parametrów urządzenia w trakcie kontroli chorego w pracowni kontroli urządzeń wszczepialnych (PKUW), pozwalając na kwalifikację pobudzeń na prawidłowo wystymulowane, zsumowane i pseudozsumowane i co bardzo ważne, daje obraz stymulacji

przez całą dobę, w spoczynku, w wysiłku, jak również w różnych ułożeniach ciała chorego. Stosowane algorytmy stymulatorów nie są na ogół w stanie dokonać właściwej kwalifikacji pobudzeń na zsumowane i pseudozsumowane, zwykle kwalifikując je jako wystymulowane. Tylko analiza powierzchniowego EKG, czy też poszukując większej pewności - 24-h EKG, może dać bardziej wnikliwą analizę i ocenę funkcji CRT.

Wiarygodna ocena dobowego zapisu EKG pozwala na korektę ustawień CRT, aby zmaksymalizować odsetek stymulacji i poprawić jej efektywność. To z kolei pozwala na poprawę odsetka tzw. responderów na terapię CRT, czyli chorych, u których nastąpi kliniczna i echokardiograficzna poprawa wydolności serca po wpływie zastosowanego leczenia.

Bywa, że zapis EKG rozpoczyna długą drogę diagnostyczną, której zwieńczeniem może być konieczność rewizji układu CRT. EKG bez wątplenia stanowi kluczowy element w diagnostyce chorego z implantowanym CRT. Temat ten wciąż jest przedmiotem zainteresowania ze strony środowiska lekarskiego.

Temat rozprawy: „Przydatność 12-odprowadzeniowego 24-h EKG w ocenie funkcji stymulatora resynchronizującego w grupie pacjentów z zachowanym rytmem zatokowym”, jakim zainteresowała się lekarka Dominika Pyszno-Prokopowicz wydaje się być niezwykle aktualny, ciekawy i ważny klinicznie, tak z poznawczego jak i praktycznego punktu widzenia.

Omówienie rozprawy doktorskiej

Rozprawa ma układ typowy, liczy 73 strony oraz dodatkowo 23 strony aneksu, zawiera 23 ryciny i 7 tabel oraz odnosi się do 33 pozycji piśmiennictwa. Praca przygotowana jest przejrzysto i napisana poprawnym i komunikatywnym językiem. Rozprawa doktorska przedstawia wyniki jednoośrodkowej prospektywnej analizy chorych po implantacji CRT w jednym z wiodących w Polsce ośrodków kardiologicznych.

Tytuł pracy jest zgodny z treścią rozprawy.

Wstęp jest dobrze uzasadniony merytorycznie. Stanowi on wartościowy element rozprawy i dobre wprowadzenie do poruszanych w pracy zagadnień. Dokumentuje on dobrą znajomość zagadnień związanych z omawianym tematem. Autorka przedstawiła: zasady terapii przewlekłej niewydolności serca w świetle obecnych wytycznych, elektrokardiograficzne kryteria kwalifikujące do stymulacji resynchronizującej, metody oceny skuteczności terapii resynchronizującej, w tym kontrolę funkcji stymulatora resynchronizującego, znaczenie elektrokardiografii w ocenie funkcji stymulatora CRT ze szczególnym uwzględnieniem roli spoczynkowego elektrokardiogramu i 24-h Holter EKG oraz 6-minutowego testu marszowego (6MWT). Wstęp do rozprawy prowadzi płynnie i logicznie do uzasadnienia podjętego celu badań.

Hipoteza badawcza – cele pracy

Doktorantka założyła hipotezę badawczą, w której stwierdza, że w grupie chorych z przewlekłą niewydolnością serca i zachowanym rytmem zatokowym, mimo prawidłowego wyniku uzyskanego podczas kontroli stymulatora oraz na podstawie analizy zapisu wewnątrzstymulatorowego nadal może istnieć problem nieprawidłowej resynchronizacji. Ocena 24-h EKG z uwzględnieniem wykonania podczas tego badania 6MWT może wg Autorki stanowić istotne uzupełnienie dla oszacowania prawidłowej stymulacji CRT w tej grupie pacjentów.

Doktorantka postawiła sobie trzy cele badania jakimi były:

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.

Metodyka badań

Badanie było przeprowadzone w ramach Pracy Statutowej nr 1252 prowadzonej na terenie Instytutu Kardiologii w Warszawie. Praca ma charakter prospektywny. Autorka analizowała w niej 43 pacjentów ze średnią wieku 56 lat, w tym 9 kobiet i 34 mężczyzn z implantowanym w latach 2001-2013 stymulatorem CRT-D/CRT-P i z zachowanym rytmem zatokowym (SR), u których wykonano 12-odprowadzeniowe 24-h EKG w czasie którego przeprowadzano 6MWT. W sposób niezależny Doktorantka porównywała stymulację CRT oszacowaną w 24-h EKG i w PKUW (z okresu 24-godzinnej rejestracji). Na podstawie zmienności morfologii QRS w V1 oceniała stymulację w 24-h EKG. Zmienność QRS rozpoznawała na podstawie: zmiany amplitudy R w V1 o > 3 mm i/lub zmiany czasu QRS > 40 ms i/lub zmiany proporcji R/S. Za wynik pełnej resynchronizacji Doktorantka uznała odsetek stymulacji bez zmienności QRS $> 95\%$. Kolejnym krokiem Autorki była porównawcza ocena morfologii wystymulowanych zespołów QRS w czterech jednonminutowych fragmentach EKG (podczas min HR, max HR, w 1 minucie i 6 minucie 6MWT). Metody użyte następnie do analiz statystycznych zostały dobrze dobrane i nie budzą zastrzeżeń.

Najważniejsze uzyskane wyniki

Przedstawione wyniki odnoszą się konsekwentnie do założonych celów badawczych. Doktorantka analizą objęła grupę 43 chorych z wszczepionymi układami CRT. Jak można było oczekiwać, średni odsetek prawidłowej stymulacji ($> 95\%$ BiV) stwierdzony w PKUW był wyższy niż w 24-h EKG i wynosił odpowiednio $97,7\%$, vs. $91,6 + 17,6\%$. Autorka wykazała, że obie metody kontroli CRT w sposób niezależny oceniały stymulację. W analizie

wieloczynnikowej Doktorantka udowodniła, że niezależnymi przyczynami związanymi z występowaniem okresowej niepełnej resynchronizacji były: obecność komorowych zaburzeń rytmu ($p=0,007$), wyższa o 10 uderzeń /minutę maksymalna częstotliwość rytmu serca ($p = 0,008$), dłuższy o każde 10 ms czas QRS podczas minimalnej częstotliwości rytmu ($p=0,024$) oraz wydłużenie zaprogramowanego opóźnienia przedsionkowo-komorowego o każde 10 ms ($p=0,013$). Doktorantka podczas analizy 24-h EKG stwierdziła, że u 12 chorych stymulacja CRT w 24-h EKG wynosiła $< 95\%$. U 9 z nich zaobserwowała zmienność proporcji R/S w odprowadzeniu V1 w wybranych jednoczynnikowych fragmentach 24-h EKG. Przeprowadzona przez Autorkę analiza porównawcza fragmentów podczas minimalnej i/lub maksymalnej HR oraz podczas 1 i 6 minuty 6MWT w 24-h EKG, mogła wskazać na niepełną resynchronizację (odpowiednio $p = 0,0050$; $p = 0,0011$). Ponadto Doktorantka wykazała, że siła tej zależności różnie po uwzględnieniu fragmentów z 6- MWT ($p < 0,0001$).

Dyskusja została prowadzona jasno i kompetentnie, wskazując na łatwość poruszania się w badanym przez Autorkę obszarze wiedzy. Wszystkie najważniejsze i dyskusyjne wyniki zostały omówione przez Doktorantkę w dojrzały i wnikliwy sposób w kolejnych akapitach tematycznych z uwzględnieniem piśmiennictwa, choć odwołania do niego nie były niestety zbyt częste (7x w ciągu całej dyskusji). W rozprawie, jako uzupełnienie dyskusji, Autorka zamieściła ograniczenia swojej pracy. Świadczy to o Jej dojrzałości naukowej i krytycznym podejściu do uzyskanych wyników.

Wnioski

Pracę kończą trzy wnioski będące logiczną konsekwencją przeprowadzanego badania, stanowiące odpowiedź na postawione sobie przez Doktorantkę cele pracy:

1. U chorych z zachowanym rytmem zatokowym i z prawidłową funkcją stymulatora resynchronizującego oszacowaną na podstawie analizy zapisu z pamięci stymulatora w PKUW, 24-godzinna rejestracja EKG 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 24-h EKG w procesie oceny funkcji CRT.

W ocenie Recenzenta wnioski wynikają z uzyskanych wyników i odpowiadają postawionym celom badawczym. Część z nich jest zgodna z dotychczasową wiedzą. Potwierdzają, że sama kontrola CRT przy pomocy programatora stanowi jedynie część oceny skuteczności stymulacji dwukomorowej, a wsparcie tej metody oceną 24 godzinnego 12 odprowadzeniowego zapisu EKG i 6MWT poprawia efektywność badania. Niewątpliwie wnioski 1 i 3 mają istotne znaczenie kliniczne. Po potwierdzeniu ich w badaniach wieloośrodkowych mogłyby stanowić uzupełnienie dotychczasowych wytycznych dotyczących kontroli CRT. Co do wniosku nr 2, stanowiącego odpowiedź na postawioną hipotezę znalezienia prognostycznych 1 minutowych zapisów EKG wskazujących na zasadność wykonania badania Holtera jestem sceptyczny, gdyż doświadczenie kliniczne oraz podobne próby w przypadku innych urządzeń wszczepialnych wskazują, że wszelkie prognozy w tym zakresie bywają zawodne. Wniosek nr 1 uznaje za celowe wykonanie tego badania a priori. Niemniej sam pomysł poszukiwań naukowych w tym kierunku i przeprowadzone badanie wraz z wnioskiem końcowym oceniam pozytywnie.

Pytania i uwagi do Doktorantki

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską lek. Dominika Pyszno-Prokopowicz nasuwają się następujące pytania i uwagi :

- 1. Grupa badana jest heterogenna, przy relatywnie niskiej liczebności chorych wnioski mogą być obciążone pewnym błędem.*
- 2. Zwraca uwagę bardzo niska ilość chorych włączanych do badania w poszczególnych latach (od 1 do maks. 16 chorych /rok).*
- 3. Z czego wynika fakt włączenia chorych z EF 50% i czasem trwania QRS 116 msek do implantacji CRT (tab. 3.)?*
- 4. Zwraca uwagę dość ograniczona ilość piśmiennictwa - 33 pozycje (w tym tylko 1 pozycja z 2015r - Autorki i 3 pozycje z 2014, pozostałe wcześniejsze.*
- 5. Pojedyncze błędy edytorskie w tekście rozprawy jak też w piśmiennictwie wymagające korekty.*
- 6. Proszę o wyjaśnienie układu pracy z aneksem, celowości powtarzania rycin, które już raz pojawiły się w tekście, ponownie na końcu pracy (zwłaszcza, że zapisy EKG nie są w skali 1:1, co mogło by tłumaczyć sens ich powtarzania).*
- 7. Brak spisu tabel i rycin utrudnia percepcję pracy.*
- 8. U 35% pacjentów brak EKG przed implantacją.*

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. Doktorantka ma już opublikowane dwie prace dotyczące tego zagadnienia, co świadczy o Jej doświadczeniu badawczym/naukowym, dotyczącym podjętego tematu. Praca badawcza wnosi nowe praktyczne przesłania kliniczne, warte zastosowania w codziennej pracy lekarskiej, po potwierdzeniu tych wyników w badaniu wieloośrodkowym. Rozprawa przygotowana jest zgodnie z wymogami dotyczącymi tego typu prac, a temat, który podjęła Doktorantka w swojej dysertacji jest szczególnie interesujący i na czasie wobec ciągle rosnącej liczby chorych z niewydolnością serca leczonych metodą resynchronizacji, co wiąże się z koniecznością właściwej oceny skuteczności tej terapii.

Lekarz Dominika Pyszno-Prokopowicz za cel pracy wyznaczyła sobie ocenę przydatności 12-odprowadzeniowego 24-h EKG w ocenie funkcji stymulatora resynchronizującego w grupie chorych z zachowanym rytmem zatokowym leczonych tą metodą w Instytucie Kardiologii w Warszawie w latach 2001-2013. Doktorantka prawidłowo zaplanowała swoją pracę badawczą, znajdując tematykę, która do tej pory nie była dobrze reprezentowana w piśmiennictwie, a stanowi ciekawy klinicznie temat. Przeprowadziła badanie kliniczne, a wyniki jego doprowadziły Ją do sformułowania wniosków zgodnych z celami pracy, będących istotnym przyczynkiem do aktualnej, wciąż ograniczonej wiedzy na ten temat. Niewątpliwie podjęty przez Autorkę temat stwarza duże możliwości do kolejnych analiz w oparciu o znacznie większą populację chorych i publikacji tych wyników, do czego serdecznie zachęcam.

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

Rozprawa lekarz Dominiki Pyszno-Prokopowicz „*Przydatność 12-odprowadzeniowego 24-h EKG w ocenie funkcji stymulatora resynchronizującego w grupie pacjentów z zachowanym rytmem zatokowym*” spełnia kryteria stawiane pracom naukowym na stopień doktora nauk medycznych, określone w ustawie o stopniach naukowych. 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 Naukowej Instytutu Kardiologii w Warszawie wniosek o dopuszczenie lekarz Dominiki Pyszno-Prokopowicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Kliniki Elektrokardiologii
Centralnego Szpitala Klinicznego
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

dr hab. n. med. prof. nadzw. Jerzy Krzysztof Wraniacz