Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kalarus
Katedra Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii
Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrzu
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

Zabrze, 8.02.2019 r.

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarz Ewy Majos pt.: *Funkcja prawej komory u chorych z migotaniem przedsionków i niewydolnością serca o etiologii niedokrwiennej z uwzględnieniem wpływu stymulacji prawej komory i resynchronizacji*

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarz Ewy Majos to ciekawe, oryginalne badanie oceniające zależność funkcji prawej komory serca (RV) u chorych z migotaniem przedsionków (AF) i współistniejącą niewydolnością serca (NS) a stymulacją serca, w tym resynchronizującą.

NS, jak i migotanie przedsionków określane są jako epidemie XXI wieku w obszarze schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Według publikowanych danych i naszych, własnych obserwacji, możemy jednoznacznie stwierdzić, że te dwa schorzenia są ze sobą ściśle związane i wzajemnie wpływają na siebie. Wpływają w sensie negatywnym. Chorzy z NS istotnie częściej w porównaniu z osobami z anatomicznie zdrowym sercem mają współistniejące AF, a ta arytmia może indukować i nasilać niewydolność serca. Znaczny odsetek chorych z NS wymaga zastosowania urządzeń stymulujących, klasycznych stymulatorów, stymulatorów resynchronizujących (CRT) czy automatycznych kardiowerterów-defibrylatorów (ICD).

Pisząc o NS, często koncentrujemy się na funkcji lewej komory, pomijając funkcję i znaczenie dysfunkcji komory prawej serca. Współistniejąca dysfunkcja RV ma istotny i negatywny wpływ na rokowanie chorych z przewlekłą skurczową NS. Dlatego podjęty przez Kandydatkę temat badawczy, który łączy te elementy, uważam za bardzo ważny i cenny zarówno pod względem naukowo-badawczym, jak i leczniczym.

Praca ma układ typowy. We wstępie Autorka opisuje funkcję i anatomię RV, jej podział na trzy części: zatokową, stożkową lub napływową i odpływową. Opisuje czynność RV w warunkach fizjologicznych i w warunkach patologii. Ciekawym jest podrozdział, omawiający przyczyny, podział i epidemiologię NS i relacje pomiędzy przewlekłą niewydolnością serca a migotaniem przedsionków i funkcją RV. Ta część pracy wskazuje jednoznacznie, że Kandydatka jest przygotowana do analiz naukowych z tego obszaru tematycznego. Wstęp dobrze wprowadza do dalszych rozdziałów dysertacji.

Cele badawcze pracy:

Cel główny:

1. Ocena w badaniu echokardiograficznym dwu- i trójwymiarowym wpływu migotania przedsionków na wymiary i funkcję prawej komory u chorych z przewlekłą niedokrwienną niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzucania.

Cele szczegółowe:

1. Ocena zależności wymiarów i funkcji prawej komory u chorych z przewlekłą niedokrwienną niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzucania od występowania migotania przedsionków oraz od stosowania i rodzaju stałej stymulacji serca.
2. Poszukiwanie innych czynników wpływających na wymiary i funkcję prawej komory w analizowanych grupach.
3. Ocena zaawansowania przewlekłej niewydolności serca u badanych chorych za pomocą wybranych badań biochemicznych i czynnościowych oraz testów jakości życia z analizą korelacji pomiędzy wynikami poszczególnych testów a wymiarami i funkcją prawej komory.
4. Ustalenie znaczenia echokardiografii trójwymiarowej w ocenie prawej komory u chorych z niedokrwienną niewydolnością serca.

Do badania włączono chorych z przewlekłą NS o etiologii niedokrwiennej, w klasie czynnościowej NYHA II-III, z frakcją wyrzutową lewej komory LVEF $\leq$ 40%. Badaną populację podzielono na 4 grupy:

Grupa AF – chorzy z utrwalonym migotaniem przedsionków

Grupa AF-RV– chorzy z utrwalonym migotaniem przedsionków i stymulacją prawej komory, minimum rok po wszczepieniu układu stymulującego

Grupa AF-CRT – chorzy z utrwalonym migotaniem przedsionków, minimum rok po wszczepieniu układu resynchronizującego

Grupa SR – grupa kontrolna, chorzy z rytmem zatokowym

Celem przeprowadzenia analiz porównawczych z chorymi z rytmem zatokowym wyselekcjonowano grupę AF+ obejmującą wszystkich chorych z AF (AF, AF-RV, AF-CRT).

Kryteria włączenia i wyłączenia chorych do badania przedstawiono w pracy w sposób jasny i przejrzysty. Metodyka badań wykonywanych w celu realizacji projektu jest również dobrze opisana i zgodna z obowiązującymi standardami badań klinicznych i tzw. *good medical practice*. Sposób prezentacji uzyskanych wyników, złożonych i niełatwych do przedstawienia jest bardzo dobry. W formie opisowej, tabel i rycin Kandydatka przedstawiła wyniki jasno i przejrzyście.

Do badania finalnie włączono 126 chorych. Do grupy AF – 28, do grupy AF-RV – 41, AF-CRT – 25 i do grupy SR – 32 chorych. Wyjaśnień wymaga, głównie pod kątem planowanych publikacji, selekcja właśnie tych 126 chorych z grupy objętej wstępną selekcją 165 chorych.

Badane grupy, AF+ i grupa kontrolna z rytmem zatokowym, różniły się istotnie w zakresie charakterystyki klinicznej. Chorzy z grupy AF częściej mieli rozpoznaną niewydolność serca w klasie NYHA III, ich czynność serca była wyższa, wyższy był również odsetek z niewydolnością nerek i rzadziej stosowano u nich przezskórną interwencję wieńcową.

Analiza porównawcza charakterystyki chorych z AF w zależności od zastosowania i rodzaju elektrostymulacji wykazała między innymi: grupy AF-RV i AF nie różniły się istotnie z wyjątkiem częstszego występowania nadciśnienia tętniczego i chorób tarczycy w grupie chorych ze stymulacją prawej komory.
W grupie AF-CRT w porównaniu z grupą AF wykazano wyższy wskaźnik BMI i częstsze występowanie chorób tarczycy. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami z różnymi rodzajami elektrostymulacji (AF-RV oraz AF-CRT).

W zakresie parametrów ocenianych w standardowym badaniu echokardiograficznym dotyczących lewej komory, lewego przedsionka, aorty wstępującej oraz niedomykalności zastawki mitralnej wykazano, że chorzy z grupy AF+ w porównaniu z chorymi z RZ

charakteryzowali się większym wymiarem poprzecznym i powierzchnią lewego przedsionka, większymi średnimi wymiarami lewej komory, niższą wartością frakcji wyrzutowej. We wszystkich grupach z AF wyższy był odsetek chorych z istotną niedomykalnością mitralną.

Ocena prawej komory i prawego przedsionka wykazała w połączonych grupach z AF (AF, AF-RV, AF-CRT) istotnie większą powierzchnię prawego przedsionka w porównaniu z grupą kontrolną SR i krótszy czas akceleracji w tętnicy płucnej. W grupie AF+, w porównaniu z SR wykazano istotnie statystycznie wyższe wartości w zakresie wymiarów skurczowych i rozkurczowych prawej komory, ciśnień RVSP i wymiarów żyły głównej dolnej. W zakresie parametrów oceny skurczowej funkcji RV u chorych z AF wykazano niższą prędkość przemieszczenia pierścienia trójdzielnego - s' niż w grupie SR. W połączonej grupie AF w porównaniu z grupą kontrolną SR wykazano znacznie większy odsetek istotnej niedomykalności trójdzielnej.

Największe objętości RV: RV EDV i RV ESV stwierdzono w grupie AF. W porównaniu z grupą AF-CRT istotność statystyczną uzyskały wskaźniki: RV ESA, RV ESA/BSA oraz RV EDA/BSA. Nie zaobserwowano istotnych różnic w wartościach tych parametrów pomiędzy grupami AF vs AF-RV oraz AF-RV vs AF-CRT. Największe wartości RVSP i TRPG stwierdzono w grupie ze stymulacją prawej komory AF-RV. W porównaniu z grupą AF-CRT obydwa te parametry były istotnie wyższe. W zakresie RV FAC i TAPSE nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Ocena prawej komory w badaniach echokardiograficznych trójwymiarowych z powodów technicznych możliwa była u 116 pacjentów: 24 w grupie AF, 39 w grupie AF-RV, 23 w grupie AF-CRT i 30 w grupie SR.

Wykazano istotność statystycznie wyższą RVEF uzyskanej w badaniu 3D w grupie SR w porównaniu z grupą AF. Grupa AF miała istotnie większe średnie wymiar RV EDV, również po indeksowaniu.

Wykazano istotne różnice w zakresie odkształceń podłużnych wolnej ściany RV i przegrody międzykomorowej. W grupie kontrolnej parametry te miały większą wartość bezwzględną.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami o różnym typie elektrostymulacji w zakresie wymiarów, frakcji wyrzutowej i odkształceń podłużnych wolnej ściany i przegrody międzykomorowej RV.

Wyniki korelacji Pearsona pomiędzy parametrami oceny funkcji RV uzyskanymi w badaniu echokardiograficznych dwu- i trójwymiarowym nie wykazały różnic istotnych statystycznie pomiędzy prędkością przemieszczania pierścienia trójdzielnego (s') a badanymi parametrami oceny funkcji prawej komory uzyskanymi w badaniu trójwymiarowym (3D).
W przypadku TAPSE, w analizie połączonej grupy z migotaniem przedsionków (AF+) stwierdzono dodatnią korelację z RVEF oraz ujemną z IVS RVLS i FW RVLS. Odrębne analizy przeprowadzone w każdej z grup wykazały dodatnią korelację TAPSE z RV SV, RVEF i ujemną z RVLS przegrody międzykomorowej w grupie AF-RV oraz ujemną korelację TAPSE z RV ESV i IVS RVLS w grupie AF-CRT oraz ujemną z RVLS wolnej ściany w grupie AF bez stymulacji. Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji pomiędzy RV FAC a badanymi parametrami, z wyjątkiem ujemnej korelacji z wymiarem końcowo-skurczowym RV w grupie AF-CRT.

Zależności parametrów funkcji prawej komory od stopnia niedomykalności zastawki trójdzielnej przyjętej 4-stopniowej skali w łącznej analizie wszystkich badanych chorych wykazała istotne różnice średnich wartości RVSP pomiędzy grupą chorych o dużym stopniu TR a pozostałymi z umiarkowanym i śladowym. Podobnie, wraz ze wzrostem stopnia niedomykalności zwiększały się objętość końcowo-rozkurczowa i skurczowa RV. Ponadto istotne różnice w RV EDV stwierdzono między chorymi z TR małą a umiarkowaną, a w zakresie RV ESV – między TR śladową i małą a umiarkowaną.

Analiza wpływu niedomykalności trójdzielnej na parametry funkcji prawej komory w zależności od występowania lub niewystępowania istotnych (czyli umiarkowanych lub dużych względem śladowych lub małych) niedomykalności zastawek w poszczególnych grupach chorych wykazała, że w grupie AF-RV, u chorych z niedomykalnością zastawki trójdzielnej w stopniu umiarkowanym lub dużym występuje istotnie statystycznie większa średnia objętość późnoskurczowa RV w porównaniu ze średnią wartością charakteryzującą chorych bez tej wady. Podobną relację pomiędzy tymi grupami zaobserwowano w odniesieniu do skurczowej zmiany pola powierzchni prawej komory.

W zakresie analiz dotyczących zastawki mitralnej, w tym oceniających zależności parametrów funkcji RV od stopnia niedomykalności tej zastawki, w łącznej analizie wszystkich badanych chorych nie wykazano związku pomiędzy objętością i funkcją RV a stopniem MR, z wyjątkiem istotnie statystycznie większego średniego ciśnienia

skurczowego w prawej komorze zmierzonego w grupie chorych z umiarkowaną lub dużą niedomykalnością mitralną względem średniego ciśnienia grupy chorych o mniejszym stopniu jej niedomykalności.

Wykazano ponadto wyższy poziom stężenia NT-proBNP w grupie AF+ w porównaniu z chorymi z rytmem zatokowym, bez różnic istotnych w zakresie dystansu pokonanego w teście 6-minutowego marszu. Wyjątkowo ciekawe i ważne są analizy wieloczynnikowe, oceniające zależności wskaźników funkcji prawej komory w zależności od stosowanej metody stymulacji u chorych z AF. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy przeciętnymi stężeniami NT-proBNP w surowicy krwi, średnimi dystansami w 6-MWT obserwowanymi w grupach chorych z migotaniem przedsionków nie poddawanych stymulacji i o różnym typie stymulacji (AF-RV vs AF-CRT). W połączonej grupie wszystkich chorych z migotaniem przedsionków (pacjenci AF+) nie wykazano istnienia korelacji pomiędzy badanymi parametrami oceny funkcji skurczowej prawej komory uzyskanymi w dwu- i trójwymiarowym badaniu echokardiograficznym, a NT-proBNP i 6-MWT, z wyjątkiem istotnej zależności pomiędzy stężeniem NT-proBNP a ciśnieniem w prawej komorze RVSP. W szczegółowych analizach przeprowadzonych osobno dla każdej z grup również nie stwierdzono regularnych zależności, poza ujemną korelacją pomiędzy stężeniem NT-proBNP a frakcją wyrzutową prawej komory u chorych z AF-CRT, ciśnieniem skurczowym w prawej komorze RVSP a stężeniem NT-proBNP w grupie AF-RV oraz skurczową zmianą pola powierzchni prawej komory (RV FAC) a stężeniem NT-proBNP w grupie kontrolnej SR. Wyniki 6-minutowych testów marszu korelowały natomiast z TAPSE w grupie SR, chorych z rytmem zatokowym oraz w grupie chorych z migotaniem przedsionków ze stymulacją prawej komory AF-RV, jak również z RV FAC w grupie AF-RV.

Zaobserwowano ponadto zależności pomiędzy objętością późnoskurczową (RV EDV) i późnorozkurczową (RV ESV) prawej komory a klasą niewydolności serca wg NYHA, ale tylko w grupie SR. Nie wykazano takiej zależności dla pozostałych parametrów funkcji skurczowej RV.

Wieloczynnikowa analiza regresji wielorakiej wykazała istotny ujemny wpływ na wartość TAPSE następujących zmiennych: RVSP, nadciśnienia tętniczego oraz wieku. Odmienną zależność stwierdzono natomiast pomiędzy TAPSE a FW RVLS – w miarę wzrostu bezwzględnych wartości FW RVLS, wartość TAPSE ulega zwiększeniu. Nie wykazano natomiast wpływu na badane parametry zastosowanych metod elektrostymulacji.

Kolejna taka analiza przeprowadzona w celu predykacji wartości frakcji wyrzutowej prawej komory (RVEF) wykazała, oprócz silnej, istotnie statystycznej zależności tego parametru od częstości akcji serca oraz FW RVLS, korzystny wpływ stosowania terapii resynchronizującej. Ocena jakości życia w badanych grupach i narażenia na depresję w zależności od występowania migotania przedsionków pokazuje gorszą jakość życia i wyższą punktację w skali Becka wśród chorych z migotaniem przedsionków w porównaniu z tymi z rytmem zatokowym.

Wnioski postawione przez Kandydatkę wynikają z zastosowanej metodyki, uzyskanych wyników i w pełni odpowiadają na postawione cele badawcze.

Lekarz Ewa Majos wnioskuje:

1. Utrwalone migotanie przedsionków wywiera istotny niekorzystny wpływ na funkcję i wymiary prawej komory u chorych z niedokrwienną niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory w stopniu porównywalnym u chorych poddanych stałej elektrostymulacji serca i bez wszczepionych urządzeń stymulujących.
2. Występowanie utrwalonego migotania przedsionków u chorych z niedokrwienną niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory w porównaniu z grupą kontrolną z rytmem zatokowym związane jest z: wyższym ciśnieniem skurczowym w prawej komorze, częstszym występowaniem istotnej niedomykalności mitralnej i trójdzielnej, pogorszeniem wydolności fizycznej i jakości życia.
3. Stosowanie stymulacji resynchronizującej u chorych z niedokrwienną niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory i migotaniem przedsionków związane jest z niższym ciśnieniem skurczowym w prawej komorze w porównaniu z chorymi ze stymulacją wyłącznie prawej komory i nie poddawanych elektrostymulacji.
4. U chorych z niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, zarówno z rytmem zatokowym, jak i z migotaniem przedsionków, większość parametrów funkcji prawej komory nie koreluje z frakcją wyrzutową lewej komory.
5. U chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory zarówno z rytmem zatokowym, jak i migotaniem przedsionków nie występują istotne korelacje między parametrami echokardiograficznej oceny prawej komory w badaniu dwu- i trójwymiarowym. Parametry te nie powinny być stosowane wymiennie lecz łącznie w ocenie funkcji prawej komory.

Dyskusja rozprawy jest bardzo dobrze przygotowana i przedstawiona. Kandydatka umiejętnie omawia swoje wyniki i kompetentnie odnosi się do danych publikowanych z tego zakresu tematycznego. Jestem pod wrażeniem rozdziałów opisujących ograniczenia badania i implikacje kliniczne wynikające z pracy. Te części pracy jednoznacznie wskazują na „dojrzałość naukową" Kandydatki. Nie zgłaszam żadnych istotnych uwag merytorycznych. Pragnę też podkreślić, że czytając pracę, pomimo iż zajmuję się klinicznie i naukowo problemami migotania przedsionków i sercem niewydolnym, uzyskałem wiele nowych, wartościowych danych, przede wszystkim w zakresie funkcji komory prawej w tych populacjach chorych.

Podsumowanie

W mojej ocenie praca: *Funkcja prawej komory u chorych z migotaniem przedsionków i niewydolnością serca o etiologii niedokrwiennej z uwzględnieniem wpływu stymulacji prawej komory i resynchronizacji* spełnia wszystkie formalne, ustawowe wymagania stawiane rozprawie na stopień doktora nauk medycznych. Dlatego z pełnym przekonaniem zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Kardiologii w Warszawie o dopuszczenie lekarz Ewy Majos do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na wartość naukową pracy, wyjątkowo wysoką moją ocenę w zakresie metodyki pracy, analizy i interpretacji uzyskanych wyników, wnioskuję również o jej wyróżnienie.

Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu
KATEDRA KARDIOLOGII,
WRODZONYCH WAD SERCA I ELEKTROTERAPII
ODDZIAŁ KLINICZNY KARDIOLOGII SUM
41-800 Zabrze, ul. M.Curie-Skłodowskiej 9
tel. 32 271 34 14, fax 32 37 33 792