Recenzja rozprawy doktorskiej

lek med. Katarzyny Gepner

pt. „**Interwencje automatycznego kardiowertera – defibrylatora z funkcją stymulacji resynchronizującej ze szczególnym uwzględnieniem zjawiska burzy elektrycznej**"

1.Wstęp

Zapobieganie nagłemu zgonowi sercowemu (SCD) jest jednym z najważniejszych wyzwań współczesnej kardiologii. Drugim, równie ważnym zagadnieniem, jest skuteczne leczenie przewlekłej niewydolności serca (CHF) – epidemii XXI wieku. Wprowadzona do praktyki klinicznej przed prawie dwudziestoma laty resynchronizacja serca, połączona z kardiowerterem-defibrylatorem (CRT-D), ma za zadanie poprawę w zakresie obu tych zjawisk – redukuje zagrożenie SCD i skutecznie leczy CHF.

Wszczepienie CRT-D jest procedurą inwazyjną, trudną i kosztowną. Dlatego też odpowiednia selekcja kandydatów do tego zabiegu jest kluczowa. Od kilku lat wiadomo, które parametry charakteryzują tzw „responders". Należą do nich klasa NYHA, szerokość zespołu QRS, wielkość frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) i morfologia bloku odnogi pęczka Hisa. Mimo to nadal do 30% chorych nie odpowiada korzystnie na terapię CRT. Głównym kryterium poprawy jest oczywiście zmniejszenie objawów CHF, poprawienie jakości życia, zmniejszenie częstości

hospitalizacji oraz zmniejszenie śmiertelności, ale zmniejszenie narażenia na interwencje defibrylatora ma również ogromne znaczenie.

U chorych ze standardowym defibrylatorem (ICD) parametry wskazujące na zwiększone prawdopodobieństwo adekwatnych i nieadekwatnych interwencji defibrylatora są stosunkowo dobrze zbadane, ale w przypadku chorych z CRT-D zagadnienie to jest mało znane. A jest to inna grupa chorych niż pacjenci ze standardowym defibrylatorem, zwykle z bardziej zaawansowanymi chorobami układu sercowo-naczyniowego, bardziej nasiloną CHF i niższą LVEF. Tak więc wyników z grupy z ICD nie można przenosić na grupę chorych z CRT-D.

Terapia resynchronizująca może wpływać pośrednio i bezpośrednio na potencjał arytmiczny serca. U chorych, u których terapia przynosi wyraźną poprawę CHF, zmniejszenie wymiarów i poprawę geometrii LV oraz wzrost LVEF, ryzyko wystąpienia groźnych arytmii komorowych zmniejsza się. Natomiast sama stymulacja LV może czasem być proarytmiczna, szczególnie, jeśli elektroda LV zlokalizowana jest w sąsiedztwie blizny pozawałowej. Tak więc wypadkowy efekt CRT (przeciwarytmiczny vs proarytmiczny) zależy od wielu czynników, ale wydaje się, że u chorych dobrze odpowiadających na CRT i z optymalną lokalizacją elektrody LV efekt przeciwarytmiczny jest dominujący.

Wyłonienie pacjentów z CRT-D, u których istnieje szczególnie wysokie ryzyko interwencji defibrylatora, a szczególnie wystąpienia burzy elektrycznej, jest potencjalnie istotne klinicznie, gdyż można by takim chorym oferować od początku bardziej intensywne leczenie

antyarytmiczne (np. amiodaron) lub, jeszcze lepiej, prewencyjną ablację podłoża arytmii komorowej zanim ona wystąpi.

Recenzowana praca doktorska dotyczy więc istotnego i mało zbadanego problemu, jakim jest identyfikacja czynników ryzyka wystąpienia burzy elektrycznej u chorych z CRT-D. Innymi celami pracy jest ustalenie, u jakiego odsetka z chorych z CRT-D w ogóle dochodzi do interwencji urządzenia oraz ocena, czy fakt wystąpienia burzy elektrycznej wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością.

2.Omówienie wyników pracy doktorskiej

Jest to retrospektywna analiza 272 kolejnych chorych, u których w okresie od listopada 2002 do grudnia 2010 w II Klinice Choroby Wieńcowej Instytutu Kardiologii w Warszawie wszczepiono CRT-D. Poddano analizie dane kliniczne chorych, choroby współtowarzyszące, charakterystykę zespołu QRS, LVEF, przyjmowane leki, lokalizację elektrody LV, charakterystykę zespołu QRS oraz parametry urządzenia. W obserwacji odległej oceniano interwencje CRT-D, hospitalizacje z powodu burzy elektrycznej oraz przeżywalność i przyczynę zgonu.

Średni czas obserwacji wyniósł 37,5±18,2 miesięcy. Jedna czwarta pacjentów (25,7%) doświadczyła adekwatnych interwencji urządzenia, z tego prawie połowę (43%) stanowili chorzy z burzą elektryczną. Najwięcej pierwszych interwencji urządzenia zanotowano w pierwszym roku po implantacji CRT-D (48,6%). Wraz z upływem czasu odsetek ten zmniejszał się. Stwierdzono, że czynnikami ryzyka wystąpienia adekwatnych wyładowań CRT-D były profilaktyka wtórna SCD, młodszy wiek pacjentów

oraz dalsze wydłużenie czasu trwania zespołu QRS po implantacji CRT-D (dodatnia delta QRS). Obecność morfologii LBBB natywnego zespołu QRS zmniejszała ryzyko wystąpienia adekwatnych interwencji CRT-D.

Burza elektryczna wystąpiła u 30 chorych (11,0%), średnio po 25±21 miesiącach od wszczepienia CRT-D. W pierwszym roku od implantacji urządzenia 20% chorych doświadczyło burzy elektrycznej, z czego większość (83,5%) w trakcie pierwszych trzech miesięcy. W drugim roku liczba ta wzrosła prawie dwukrotnie (36,7%). Stwierdzono, że czynnikami ryzyka wystąpienia burzy elektrycznej były przebyty zabieg chirurgicznej rewaskularyzacji wieńcowej (CABG), profilaktyka wtórna SCD, dłuższy czas trwania wystymulowanego zespołu QRS oraz dalsze wydłużenie czasu trwania zespołu QRS po wszczepieniu CRT-D. Morfologia LBBB natywnego zespołu QRS chroniła przed wystąpieniem burzy elektrycznej. Na podstawie analizy wielowymiarowej potwierdzono, że czynnikami ryzyka wystąpienia burzy elektrycznej były: profilaktyka wtórna SCD oraz przebycie zabiegu kardiochirurgicznej rewaskularyzacji mięśnia sercowego. Natomiast obecność morfologii LBBB natywnego zespołu QRS oraz starszy wiek zmniejszały to ryzyko.

W pracy oceniono również sposób leczenia burzy elektrycznej, częstość i przyczyny nieadekwatnych wyładowań oraz śmiertelność. Wykazano, że czynnikami ryzyka zwiększonej śmiertelności były: przebycie zawału serca, niższa LVEF, wyższe stężenie kreatyniny, leczenie diuretykiem oraz implantacja elektrody lewokomorowej w żyle wielkiej serca. Morfologia LBBB natywnego zespołu QRS pełniła funkcję ochronną. Na podstawie analizy wielowymiarowej stwierdzono, iż

najsilniejszymi predyktorami zgonu były: terapia diuretykiem oraz lokalizacja elektrody LV w żyle wielkiej serca. Implantacja CRT-D w ramach profilaktyki wtórnej SCD oraz wystąpienie w trakcie obserwacji adekwatnych wyładowań urządzenia zwiększały ryzyko zgonu dwukrotnie. Natomiast nieadekwatne interwencje urządzenia oraz wyższa LVEF przed implantacją CRT-D prawdopodobieństwo to zmniejszały.

Na podstawie otrzymanych wyników Doktorantka wyciągnęła następujące wnioski: (1) adekwatne interwencje wystąpiły u 25,7% chorych, nieadekwatne u 16,1%, a burza elektryczna u 11%, (2) najwyższe ryzyko wystąpienia adekwatnych wyładowań i burzy elektrycznej obserwuje się w pierwszym roku obserwacji, (3) do czynników ryzyka wystąpienia burzy elektrycznej należą: implantacja urządzenia w ramach profilaktyki wtórnej, przebyty zabieg kardiochirurgicznej rewaskularyzacji wieńcowej, dłuższy czas trwania wystymulowanego zespołu QRS oraz dalsze wydłużenie czasu trwania zespołu QRS po zastosowaniu stymulacji resynchronizującej (dodatnia delta QRS), (4). rozbudowa klasycznego ICD do CRT-D po incydencie burzy elektrycznej nie ma wpływu na redukcję takich incydentów w dalszej obserwacji. (5). Występowanie LBBB przed implantacją CRT-D wiąże się z lepszą przeżywalnością oraz niższym ryzykiem wystąpienia adekwatnych interwencji i burzy elektrycznej, (6) burza elektryczna u chorych z CRT-D związana jest z wysoką śmiertelnością bezpośrednią i odległą, (7). U chorych z adekwatnymi wyładowaniami CRT-D przeważającą przyczyną zgonu jest CHF, a u pacjentów z burzą elektryczną ostra niewydolność serca spowodowana burzą elektryczną.

3.Zalety pracy

a. Reprezentatywna dla codziennej praktyki klinicznej grupa chorych z CRT-D
b. Wszyscy kolejni chorzy włączeni do analizy, a więc brak preselekcji, często obecnej w badaniach prospektywnych z randomizacja
c. Wzorowa analiza statystyczna
d. Rozprawa jest napisana ładną polszczyzną i mimo mnogości wyników, rycin i tabel czyta się ją dobrze
e. Niektóre wnioski są ważne klinicznie i oryginalne:

- Najwyższe ryzyko interwencji adekwatnych, w tym burzy elektrycznej, występuje w pierwszym roku obserwacji – to bardzo ważny klinicznie i oryginalny wniosek, który może sugerować, że w pierwszym roku po implantacji CRT-D kontrole chorych powinny być częstsze niż w późniejszym okresie

- Identyfikacja czynników ryzyka wystąpienia adekwatnych interwencji i burzy elektrycznej takich jak profilaktyka wtórna, przebyte CABG, większa szerokość wystymulowanego QRS i brak jego skrócenia pod wpływem CRT – również ten wynik ma praktyczne znaczenie dla wyłonienia szczególnie zagrożonych chorych

- Rozbudowa ICD do CRT-D po incydencie burzy elektrycznej nie wpływa na częstość nawrotów arytmii wymagających interwencji urządzenia – ten wynik z kolei pokazuje, że z jednej strony proarytmia po włączeniu CRT nie jest częstym zjawiskiem, a z drugiej strony, że rozbudowa do CRT nie zmniejsza zagrożenia arytmicznego w tej grupie chorych. Być może arytmogenność substratu jest w tej grupie ważniejsza niż ewentualna poprawa CHF po rozbudowie do CRT-D

- LBBB stwierdzone w EKG przed zabiegiem wszczepienia CRT wskazuje na chorych lepiej rokujących, również jeśli chodzi o występowanie arytmii komorowych wymagających interwencji urządzenia – to kolejny wynik wskazujący na LBBB jako być może najważniejszy parametr, który należy brać pod uwagę przy ustalaniu wskazań do CRT

- W moim odczuciu najbardziej wartościowa jest analiza czynników ryzyka zgonu (śmiertelność ogólna) zawarta w tabelach 19 i 20 oraz rycinie 17. Mimo, że nie są to całkowicie nowatorskie wyniki, to jednak mocno podkreślają rolę podłoża choroby (zawał serca), niższej LVEF, prewencji wtórnej, uszkodzenia nerek, leczenia diuretykami, morfologii nieLBBB, rytmu pozazatokowego, lokalizacji elektrody LV w żyle wielkiej serca, czasu trwania wystymulowanego zespołu QRS oraz interwencji CRT-D (zarówno adekwatnych jak i nieadekwatnych) i wystąpienia burzy elektrycznej jako czynników związanych z wyższym ryzykiem zgonu. Warto byłoby pokusić się o stworzenie modelu predykcyjnego składającego się z tych parametrów (albo z ich części) bo mogłoby to mieć istotne znaczenie kliniczne i byłoby nowatorskie, gdyż dla chorych z CRT-D nie ma stworzonych takich ogólnie akceptowanych i używanych na co dzień skal ryzyka.

4. Główne ograniczenia pracy.

a. Jest to praca retrospektywna stąd prawdopodobnie brak możliwości wiarygodnej oceny niektórych parametrów

b. Z wniosków nasuwa się ogólna uwaga, że burza elektryczna rzadziej występuje u chorych z dobrą odpowiedzią na CRT („responders"). Szkoda więc, że nie poddano analizie innych niż delta QRS parametrów, których często używa się do określenia dobrej

odpowiedzi na CRT jak poprawa klasy NYHA, poprawa LVEF, zmniejszenie LVEDV czy też poprawa parametrów jakości życia. Być może niektóre z nich poprawiłyby jeszcze bardziej wyłonienie chorych bardziej zagrożonych wystąpieniem burzy elektrycznej.

c. Wyniki i wypływające z nich wnioski dotyczące prognostycznego znaczenia burzy elektrycznej oraz rodzaju zgonu chorych z CRT raczej potwierdzają dane z literatury niż przynoszą nowe, oryginalne informacje

d. Inne uwagi:

- Tytuł pracy jest według mnie trochę zbyt ogólny – moim zdaniem najważniejszą częścią pracy jest wyłonienie czynników ryzyka występowania adekwatnych wyładowań defibrylatora i burzy elektrycznej u chorych z CRT i na tym powinien być skoncentrowany tytuł pracy

- Str 19 – warto napisać, które EKG wykonane po zabiegu implantacji CRT-D analizowano (pierwsze po wszczepieniu, po 1 dobie, podczas 1 kontroli, późniejsze?)

- Str 22 i 23 – charakterystyka grupy badanej – wśród chorób współtowarzyszących najczęściej rozpoznawano przewlekłą chorobę nerek (tabela 1 – 52%) a nie jak podano w tekście – nadciśnienie tętnicze. Częstość występowania przewlekłej choroby nerek jest w badanej populacji zaskakująco wysoka – niestety nie ma podanych wartości GFR ani definicji przewlekłej choroby nerek jakiej używano w niniejszym opracowaniu.

- Charakterystyka EKG przed implantacją – brak tego podstawowego parametru aż u 19 (7%) chorych z całej grupy badanej

- Programowanie CRT-D – ponieważ progi detekcji VT i VF zależały od decyzji lekarza wszczepiającego, to dalsza analiza adekwatnych interwencji urządzenia jest obarczona pewnym błędem, wynikającym właśnie z dowolności programowania urządzenia

- W dziale metodyka nie ma nic napisane o tym, jak często odbywały się wizyty kontrolne ani jak wyglądała obserwacja ambulatoryjna

- W dziale metodyka nie ma podanych żadnych definicji, jak rozpoznawano choroby współistniejące, jak wykonywano echokardiogram i obliczano LVEF ani jak definiowano rodzaj zgonu – odróżnienie zgonu arytmicznego od niearytmicznego jest często bardzo trudne, nawet, jeśli dostępne są zapisy IGM z tego okresu (czy analizowano IGM u osób, które zmarły?)

- Str. 30 i 31 – wyniki – lokalizacja elektrody LV nie miała wpływu na wartość delta QRS – to trochę zaskakujący wynik, bo można się spodziewać, że lokalizacja elektrody LV w żyle dolno-bocznej lub bocznej będzie się wiązała z większym skróceniem QRS i dobrą odpowiedzią kliniczną niż inne lokalizacje. Jak to wytłumaczyć?

- Str 30 i 31 – napadowe AF wiązało się z większym skróceniem QRS po zastosowaniu CRT niż np. rytm zatokowy? Jak to wytłumaczyć?

- Str 34 – 45 – „wyładowania" CRT-D (adekwatne i nieadekwatne) – dlaczego analizie poddano tylko elektrowstrząsy bez uwzględnienia stymulacji antyarytmicznej (ATP)? Przy analizie adekwatnych interwencji urządzenia zwykle bierze się pod uwagę te oba rodzaje terapii (uwzględniając ograniczenia związane z ATP jak np. możliwość, że arytmia sama by ustąpiła i nie jest wówczas to zdarzenie równoważne z „aborted SCD"). W dziale metodyka (str 20) Kandydatka pisze, że poddane będą analizie „interwencje CRT-D" i rodzaj terapii – ATP czy defibrylacja. A w wynikach są tylko „wyładowania". Dlaczego?

- Str 46 – czynniki ryzyka wystąpienia burzy elektrycznej – podane są czynniki ryzyka burzy elektrycznej przed implantacja CRT-D (Tabela 16) oraz po implantacji CRT-D (Tabela 17). Jak definiowano burzę elektryczną u chorych, którzy jeszcze nie mieli wszczepionego urządzenia? Jest to o wiele trudniejsze niż u chorych ze wszczepionym urządzeniem, gdzie mamy zwykle dostępne zapisy IGM i statystykę wydarzeń. Jak wytłumaczyć, że CABG było niezależnym predyktorem wystąpienia burzy elektrycznej przed wszczepieniem CRT-D? Czy były to okołooperacyjne arytmie? W moim odczuciu należałoby się ograniczyć do analizy czynników sprzyjających wystąpieniu burzy elektrycznej od momentu wszczepienia CRT-D i tu bardzo ważną i logiczną informacją jest fakt, że chorzy z większą redukcją czasu trwania QRS („responders") byli rzadziej narażeni na to zjawisko

- Str 52 – rozdział dotyczący leczenia burzy elektrycznej, aczkolwiek interesujący z klinicznego punktu widzenia, nie ma istotnego znaczenia naukowego i opisuje praktykę stosowaną w ośrodku, w którym Kandydatka

pracuje. Praktyka ta zresztą z pewnością zmieniła się w ostatnich latach i większy odsetek chorych zostaje poddany ablacji niż w grupie analizowanej przez Autorkę.

- Str 96, akapit z wnioskami – błędna numeracja wniosków (dwukrotnie cyfra 4).

5.Wnioski

Podsumowując, praca lek med. Katarzyny Gepner pt. „Interwencje automatycznego kardiowertera – defibrylatora z funkcją stymulacji resynchronizującej ze szczególnym uwzględnieniem zjawiska burzy elektrycznej" jest wartościową klinicznie i bardzo dobrze opracowaną statystycznie analizą parametrów wyłaniających tych chorych z CRT-D, którzy mają zwiększone ryzyko arytmiczne. Kandydatka wykazała się bardzo dobrym warsztatem naukowym i logicznym myśleniem. Praca posiada pewne ograniczenia, o których wspomniałem powyżej, ale moja ogólna ocena jest pozytywna. Praca spełnia wymogi stawiane przed dysertacjami doktorskimi i w związku z tym wnoszę do Rady Naukowej o dopuszczenie doktorantki do dalszych etapów postępowania o ubieganie się o tytuł doktora nauk medycznych.

Prof. dr hab. n med. Piotr Kułakowski

Prof. dr hab. n. med.
Piotr Kułakowski
Internista Kardiolog
ul. Paderewskiego 66
Konstancin-Jeziorna

Klinika Kardiologii CMKP, Warszawa