UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI

KLINIKA ELEKTROKARDIOLOGII
CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY
UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO w ŁODZI

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

CENTRUM KLINICZNO-DYDAKTYCZNE
92-213 Łódź, ul. Pomorska 251
Tel. 42 201 43 60, fax 42 201 43 61;
www.elektrokardiokardiologia.umed.pl

Łódź, dnia 06.06. 2016 r.

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Katarzyny Gepner

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

z II Kliniki Choroby Wieńcowej

Instytutu Kardiologii im.

Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego

Wprowadzenie do recenzji

Burza elektryczna (ES) jest istotnym zjawiskiem klinicznym u chorych z wszczepionymi urządzeniami do elektroterapii serca i jest definiowana jako wystąpienie 3 i więcej interwencji antyarytmicznych urządzenia w przeciągu 24 godzin, spowodowanych tachyarytmiami komorowymi. Ze względu na nawracające złośliwe arytmie oraz spowodowane nimi – najczęściej gromadne wyładowania urządzenia, ES jest stanem związanym z wysoką bezpośrednią i odległą śmiertelnością. Zjawisko ES jest stosunkowo dobrze zbadane u chorych z klasycznymi kardiowerterami-defibrylatorami (ICD), ale mimo wielu analiz problem ten wciąż jest aktualny, a liczba chorych z tymi groźnymi dla życia zaburzeniami rytmu ciągle rośnie. Burza elektryczna, występująca u chorych leczonych przy pomocy terapii resynchronizującej z funkcją defibrylacji (CRT-D) jest zagadnieniem, któremu poświęcono do tej pory niewiele opracowań i pozycji piśmiennictwa, a ze względu na populację z zaawansowaną niewydolnością serca, leczoną przy pomocy CRT-D, nasilenie występowania arytmii komorowych ma istotne znaczenie obciążające rokowanie. Próba poznania mechanizmów i czynników sprzyjających ES w tej grupie chorych może mieć duże znaczenie praktyczne. Burza elektryczna jest szczególnym przypadkiem gromadnych interwencji ICD czy CRT-D. Analiza wszystkich interwencji u chorych z CRT-D ze szczególnym uwzględnieniem zjawiska ES, będąca przedmiotem rozprawy doktorskiej lek. Katarzyny Gepner, jest długoterminową obserwacją bardzo liczebnej grupy chorych (n = 272) i stanowi dość unikalne opracowanie, z którym zapoznałem się z dużym zainteresowaniem.

Temat, którego opracowaniem zainteresowała się Doktorantka uważam za ważny i potrzebny, tak z poznawczego jak i praktycznego punktu widzenia.

Omówienie rozprawy doktorskiej

Rozprawa ma układ typowy, liczy 108 stron, zawiera 24 ryciny i 24 tabele oraz odnosi się do 107 pozycji piśmiennictwa. Praca przygotowana jest bardzo przejrzyście i nowocześnie, napisana poprawnym i komunikatywnym językiem, przez co czyta się ją z przyjemnością.

Rozprawa doktorska przedstawia wyniki jednoośrodkowej retrospektywnej analizy w jednym z wiodących w Polsce ośrodków elektroterapii.

Tytuł pracy jest zgodny z treścią rozprawy.

Wstęp jest obszerny i dobrze uzasadniony merytorycznie. Stanowi on wartościowy element rozprawy i doskonałe wprowadzenie do poruszanych w pracy zagadnień. Dokumentuje on bardzo dobrą znajomość przez Autorkę zagadnień związanych z omawianym tematem. Doktorantka omówiła rozwój wskazań do zastosowania ICD i młodszej metody - CRT-D, rys historyczny terapii resynchronizującej w Polsce i na świecie. Autorka przedstawiła również zagadnienie dotyczące adekwatnych wyładowań z tych urządzeń wszczepialnych, jak też osobny rozdział poświęciła problemowi ES.

Podsumowując: wstęp do rozprawy jest obszerny, staranny i czyta się go z dużym zainteresowaniem. Rozdział ten prowadzi bardzo płynnie i logicznie do uzasadnienia podjętego celu badań. Wstęp traktowany jako odrębna praca, mógłby być uznany za cenny rozdział w monografii, dotyczący szeroko rozumianych wskazań i analizy interwencji u chorych z CRT-D.

Cele badania

Autorka rozprawy stawia sobie trzy cele badania jakimi były:

1. ustalenie częstości interwencji CRT-D ze szczególnym uwzględnieniem zjawiska ES,
2. wyodrębnienie czynników ryzyka wystąpienia ES,
3. analiza wpływu ES na śmiertelność u chorych z CRT-D.

Metodyka badań

Wymogi bioetyczne przeprowadzonych badań zostały spełnione – analizę Doktorantka przeprowadziła na podstawie zgody Terenowej Komisji Bioetycznej przy Instytucie Kardiologii w Warszawie; IK-NP.-0021-30/1368/13. Obserwację chorych, u których w latach 2002-2010 wszczepiono układy CRT-D, Autorka zakończyła 31 marca 2013r. Praca ma charakter retrospektywny. Autorka analizowała w niej wyjściowo dane kliniczne chorych, występowanie chorób współtowarzyszących, charakterystykę zespołu QRS, LVEF oraz

przyjmowane leki. W obserwacji odległej jako punkty końcowe Doktorantka przyjęła: adekwatne i nieadekwatne interwencje CRT-D, epizod ES, hospitalizacje z powodu ES oraz śmiertelność. Analizowała też położenie elektrody lewokomorowej, charakterystykę zespołu QRS oraz parametry urządzenia. Metody użyte następnie do analiz statystycznych, zostały dobrze dobrane i nie budzą zastrzeżeń.

Najważniejsze uzyskane wyniki

Wyniki stanowią wartościową i obszerną część pracy. Sposób prezentacji jest komunikatywny, a liczne tabele i kolorowe wykresy pozwalają na ułatwiony odbiór przedstawionych danych. Wyniki odnoszą się konsekwentnie do postawionych szerokich celów badawczych.

Doktorantka analizą objęła dużą grupę 272 chorych z układami CRT-D, średni czas obserwacji wyniósł 37,5±18,2 miesięcy. Mężczyźni stanowili 84,2%, chorobę wieńcową jako etiologię niewydolności serca stwierdzano u 56,2% chorych, objawy niewydolności serca w III klasie wg NYHA występowały wyjściowo u 85,3%; LVEF wyniosła śr. 22±6,6%.

Jedna czwarta chorych (25,7%) doświadczyła adekwatnych interwencji urządzenia, z tego prawie połowę (43%) stanowili chorzy z ES. Najwięcej pierwszych interwencji urządzenia zanotowano w pierwszym roku po implantacji CRT-D (48,6%). Burza elektryczna wystąpiła u 11% chorych z CRT-D. U 16.1% chorych wystąpiły nieadekwatne wyładowania CRT-D.

Na podstawie analizy jednoczynnikowej Doktorantka wykazała, że czynnikami ryzyka wystąpienia adekwatnych interwencji CRT-D były: profilaktyka wtórna SCD, młodszy wiek chorych oraz wydłużenie czasu trwania zespołu QRS po implantacji.

Na podstawie analizy jednoczynnikowej Doktorantka stwierdziła, że czynnikami ryzyka wystąpienia ES były: przebyty zabieg CABG, profilaktyka wtórna jako wskazanie do implantacji, wyjściowy wydłużony czas trwania zespołu QRS oraz wydłużenie czasu trwania QRS po zabiegu. Ciekawą obserwacją dokonaną przez Autorkę było stwierdzenie, że chorzy z QRS natywnym o morfologii LBBB mieli znacząco rzadziej incydenty ES. Na podstawie analizy wieloczynnikowej za czynniki ryzyka wystąpienia ES Doktorantka uznała tylko profilaktykę wtórną jako wskazanie do implantacji CRT-D oraz przebyty zabieg CABG, a za „czynniki ochronne" - LBBB oraz starszy wiek przy kwalifikacji.

W trakcie obserwacji długoterminowej prowadzonej przez Autorkę zmarło 31,6% chorych. U chorych z adekwatnymi wyładowaniami śmiertelność była największa w czasie pierwszych sześciu miesięcy od pierwszej interwencji CRT-D - zmarło wówczas 18,3% chorych. Czynnikami ryzyka zgonu z jakiejkolwiek przyczyny okazały się: przebyty zawał serca, niższa LVEF, wyższe stężenie kreatyniny, leczenie diuretykiem oraz implantacja elektrody lewokomorowej w żyle wielkiej serca. Morfologia LBBB natywnego zespołu QRS pełniła „funkcję ochronną". Wystąpienie adekwatnych wyładowań oraz ES również zwiększało śmiertelność, natomiast, co ciekawe nieadekwatne wyładowania związane były z poprawą przeżywalności w badanej grupie. Na podstawie analizy wieloczynnikowej

wskaźnikami zgonu były: terapia diuretykiem oraz lokalizacja elektrody lewokomorowej w żyle wielkiej serca, profilaktyka wtórna SCD oraz adekwatne wyładowania. Autorka wykazała, ze nieadekwatne interwencje urządzenia oraz wyższa LVEF przed implantacją CRT-D prawdopodobieństwo to zmniejszały. U chorych, z rozbudową ICD do CRT-D śmiertelność nie zależała od przyczyny rozbudowy układu.

Dyskusja została prowadzona jasno i kompetentnie, stanowiąc silną stronę pracy, oraz wskazując na wielką sprawność intelektualną Doktorantki i łatwość poruszania się w badanym przez Nią obszarze wiedzy. Wszystkie najważniejsze i dyskusyjne wyniki zostały bardzo wnikliwie omówione przez Doktorantkę w kolejnych akapitach tematycznych, z uwzględnieniem 107 pozycji piśmiennictwa (które jest dobrze dobrane i aktualne) w bardzo dojrzały i wnikliwy sposób.

W rozprawie, jako uzupełnienie dyskusji, Doktorantka zamieściła implikacje kliniczne oraz ograniczenia swojej pracy. Świadczy to o twórczym, ale i krytycznym podejściu do uzyskanych wyników.

Wnioski

Pracę kończy siedem wniosków (zacytowane poniżej):

1. *W badanej grupie pacjentów z implantowanym automatycznym kardiowerterem-defibrylatorem z funkcją resynchronizacji 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, co nakazuje intensywniejszy nadzór nad chorymi w tym okresie.*
3. *Do czynników ryzyka wystąpienia burzy elektrycznej u pacjentów z implantowanym automatycznym kardiowerterem-defibrylatorem z funkcją resynchronizacji 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 automatycznego kardiowertera-defibrylatora do układu z funkcją resynchronizacji po incydencie burzy elektrycznej nie ma wpływu na redukcję takich incydentów w dalszej obserwacji.*
5. *Występowanie bloku lewej odnogi pęczka Hisa przed implantacją automatycznego kardiowertera-defibrylatora z funkcją resynchronizacji wiąże się z lepszą przeżywalnością oraz niższym ryzykiem wystąpienia adekwatnych interwencji i burzy elektrycznej.*
6. *Burza elektryczna u chorych z układem resynchronizującym z funkcją defibrylacji związana jest z wysoką śmiertelnością bezpośrednią i odległą.*
7. *U chorych z adekwatnymi wyładowaniami automatycznego kardiowertera-defibrylatora z funkcją resynchronizacji przeważającą przyczyną zgonu jest niewydolność serca, a u pacjentów z burzą elektryczną ostra niewydolność serca spowodowana burzą elektryczną.*

W ocenie Recenzenta wnioski są wyważone, wynikają z uzyskanych wyników i odpowiadają postawionym celom badawczym. Po części są one zgodne z dotychczasową wiedzą. Potwierdzają, że zjawisko ES może wystąpić u co 10 chorego z CRT-D i jest obarczone wysoką śmiertelnością, co wyraźnie wskazuje, że jest to jeden z ważniejszych aspektów opieki nad chorymi z CRT-D. Ciekawa jest obserwacja, że chorzy są najbardziej narażeni na wystąpienie ES w pierwszym roku obserwacji. Ważnym spostrzeżeniem jest brak wpływu rozbudowy układu klasycznego ICD do CRT-D na eliminację incydentów ES; do tej pory postępowanie takie było jednym z elementów długofalowej strategii zapobiegania tym incydentom. Z drugiej strony - rozbudowy układu klasycznego do resynchronizującego nie należy zaniedbywać jeżeli istnieją do niego uznane wskazania.

Za istotny uważam również fakt - omawiany w części „implikacje" – wpływu położenia elektrody lewokomorowej w żyle wielkiej serca na zwiększoną śmiertelność u chorych z CRT-D. Mimo znanych wątpliwości, w ostatnich latach lokalizacja ta jest uważana za dopuszczalną; wyniki uzyskane w pracy zdają się jednak nie rekomendować jednak takiego postępowania.

Pytania i uwagi do Doktorantki

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską lek. Katarzyny Gepner, nasuwają się następujące pytania:

Skoro w pierwszym roku od implantacji urządzenia 20% chorych doświadczyło ES, a w drugim roku liczba ta wzrosła prawie dwukrotnie – do 36,7%, jak Doktorantka uzasadni wniosek, że „najwyższe ryzyko wystąpienia adekwatnych wyładowań i ES obserwuje się w pierwszym roku obserwacji".

Prosiłbym również o komentarz do stwierdzonego przez Doktorantkę faktu, że nieadekwatne wyładowania poprawiały przeżywalność w badanej przez Nią grupie chorych.

Druga kwestia, która mnie zainteresowała to mniejsza ilość incydentów ES u chorych z LBBB oraz w starszym wieku przy kwalifikacji do elektroterapii, prosiłbym o skomentowanie tej obserwacji.

Doktorantka w ograniczeniach pracy podkreśla, że w chwili realizacji pracy, leczenie chorych z gromadnymi tachyarytmiami komorowymi i ES przy pomocy ratunkowej ablacji nie było jeszcze powszechnie stosowaną strategią. Czy jest wiadomo, czy w dalszym przebiegu klinicznym już poza przyjętym w badaniu okresem obserwacji - metoda ta była zastosowana w badanej populacji. Byłbym również zobowiązany za kilka ogólnych słów komentarza do zagadnienia ablacji RF a śmiertelności w ES.

Podsumowanie recenzji

Przedstawiona mi do recenzji praca stanowi oryginalne i wartościowe dokonanie Doktorantki oraz świadczy o bardzo dobrym opanowaniu warsztatu pracy naukowej jak i wyborze jej tematyki. Praca badawcza wnosi nowe praktyczne przesłania kliniczne, warte zastosowania w codziennej pracy lekarskiej. Rozprawa przygotowana jest niezwykle starannie a temat, który podjęła Doktorantka w swojej dysertacji jest szczególnie interesujący i na czasie wobec ciągle rosnącej liczby chorych z ES.

Lekarz Katarzyna Gepner za cel pracy wyznaczyła sobie szeroką zakrojoną analizę interwencji układów CRT-D ze szczególnym uwzględnieniem incydentów ES, u chorych leczonych tą metodą w II Klinice Choroby Wieńcowej Instytutu Kardiologii w Warszawie, w latach 2002-2010 i obserwowanych średnio przez ponad 3 lata. Doktorantka większość kontroli układów przeprowadziła samodzielnie, wykonała pracochłonną analizę dokumentacji źródłowej, w tym elektrokardiogramów, a wyniki Jej badań doprowadziły do sformułowania wniosków zgodnych z celami pracy i będących istotnym przyczynkiem do aktualnej, wciąż ograniczonej wiedzy na ten temat. Baza danych, z którą pracowała Autorka ma w sobie duży potencjał do kolejnych analiz i publikacji do czego serdecznie zachęcam.

Pytania i uwagi zawarte w recenzji mają pomniejsze znaczenie i nie zmieniają mojej ogólnej bardzo pozytywnej oceny klinicznej pracy badawczej, przedstawionej w rozprawie doktorskiej.

Rozprawa lekarz Katarzyny Gepner pt. *„Interwencje automatycznego kardiowertera – defibrylatora z funkcją stymulacji resynchronizującej ze szczególnym uwzględnieniem zjawiska burzy elektrycznej"* spełnia kryteria stawiane pracom naukowym na stopień doktora nauk medycznych, określone w ustawie o stopniach naukowych. Niniejsza dysertacja dowodzi bardzo 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 Katarzyny Gepner do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kierownik Kliniki Elektrokardiologii
Katedry Kardiologii i Kardiochirurgii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Dr hab. med. prof. nadzw. Jerzy Krzysztof Wranicz