Prof. dr hab. med. Zbigniew Kalarus
Kierownik Katedry Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarza Małgorzaty Łodygi pt.: *Obserwacje odległe pacjentów poddanych rozszerzeniu układu stymulującego lub kardiowertera defibrylatora do terapii resynchronizującej w latach 2010-2014 – analiza czynników prognostycznych na podstawie doświadczeń jednego ośrodka*

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarz Małgorzaty Łodygi to bardzo dobre, oryginalne badanie oceniające efekty rozszerzenia stymulacji serca z zastosowaniem klasycznych stymulatorów lub automatycznych kardiowerterów-defibrylatorów do stymulacji resynchronizującej u chorych z niewydolnością serca.

W mojej ocenie temat ten jest ważny zarówno klinicznie, jak i naukowo z kilku powodów. Niewydolność serca (HF) jest schorzeniem o wysokim i narastającym rozpowszechnieniu, obciążonym złym rokowaniem. Optymalne leczenie przyczynowe, optymalna farmakoterapia tych chorych znacznie poprawia ich rokowanie, a kolejnym etapem terapeutycznym dającym szansę na lepsze rokowanie są techniki z zakresu elektroterapii, w tym stymulacja resynchronizująca.

We wstępie pracy kandydatka doskonale, pod względem merytorycznym, przedstawia problemy definicji, epidemiologii, norm leczenia chorych z HF. Opisuje istotę zasad stosowania terapii resynchronizującej w tej populacji chorych, opierając się w głównej mierze na publikowanych danych. Chciałbym w tym miejscu podkreślić moją wysoką ocenę przedstawienia przez kandydatkę danych publikowanych w tym zakresie. Omówienie wpływu występowania migotania przedsionków, czasu trwania zespołów QRS, w tym obecności bloku lewej odnogi p. Hisa na efekty leczenia z wykorzystaniem CRT powinna być podstawą dobrej pracy poglądowej z tego zakresu tematycznego. Autorka ciekawie omawia zmiany dokonane w minionych latach dotyczące wskazań do stosowania terapii resynchronizującej, omawia dobrze pod względem merytorycznym aktualny stan wiedzy z zakresu rozszerzenia układów stymulujących do CRT i znaczenie permanentnej stymulacji komory prawej.

Ta część pracy jednoznacznie wskazuje na bardzo dobre przygotowanie kandydatki do analizowanych zagadnień badawczych i umiejętnie wprowadza do dalszych rozdziałów pracy.

Założone hipotezy badawcze to, czy:

- pacjenci poddani rozszerzeniu stymulacji do CRT mają takie samo rokowanie jak pacjenci po wszczepieniu CRT *de novo*
- pacjenci poddani rozszerzeniu stymulacji do CRT mają gorsze rokowanie niż pacjenci po wszczepieniu CRT *de novo* i można zidentyfikować czynniki wpływające na rokowanie.

Postawione cele badawcze:

1. Ocena rokowania pacjentów poddawanych zabiegowi rozszerzenia do układu CRT.
2. Analiza czynników wpływających na rokowanie u pacjentów poddanych zabiegowi rozszerzenia układu do CRT.

Na przeprowadzone badanie uzyskano zgodę Terenowej Komisji Bioetycznej Instytutu Kardiologii (nr zgody IK-NPIA-0021-98/1677/17).

Badana populacja składała się ze 188 chorych, u których w latach 2010-2014 wykonano zabieg rozszerzenie stymulacji do CRT-D. Spośród pacjentów wyodrębniono grupę badaną, chorych u których rozszerzono stymulację do CRT-D i grupę kontrolną z wszczepionym układem CRT-D *de novo*. Grupy te „dopasowano" pomiędzy sobą na podstawie wieku, płci, etologii HF oraz EF. Każda z grup liczyła po 94 chorych. U wszystkich pacjentów na podstawie dokumentacji medycznej retrospektywnej analizie poddano:

- klasę objawów niewydolności serca wg NYHA
- obecność LBBB w EKG przed UG lub implantacją CRT-D *de novo*
- występowanie migotania przedsionków (z podziałem na utrwalone i napadowe)
- obecność cukrzycy
- wywiad przebytego zawału mięśnia sercowego
- tryb przeprowadzenia zabiegu (planowy czy pilny)

A ponadto w grupie badanej oceniono:

- obecność istotnego odsetka stymulacji prawokomorowej przed zabiegiem UG
- czas od ostatniej wymiany/wszczepienia do UG.

W grupie badanej na podstawie dokumentacji z implantacji pierwszego urządzenia wszczepialnego lub każdego kolejnego oraz wymian tych urządzeń oceniano wskazania do implantacji CRT-D według wytycznych ESC aktualnych w danym momencie czasowym oraz według obowiązujących obecnie wytycznych z 2013 roku.
Jako istotny odsetek stymulacji RV uznano > 40%.
Oceniano pięcioletnią przeżywalność, złożony punkt końcowy zdefiniowano jako zgon lub przeszczepienie serca. W okresie 5-letniej obserwacji, w grupie chorych z rozbudową stymulacji do CRT, w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej wykazano wyższe, istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego. Ocena uwzględniająca różnice pomiędzy grupami, z uwzględnieniem chorych, u których implantowano CRT-D w trybie pilnym wykazała trend, z $p = 0.055$ na korzyść implantacji *de novo*.
Analiza wieloczynnikowa wykazała istotny wpływ na rokowanie czynników, takich jak: czas stymulacji RV powyżej > 40% i typ zabiegów wykonanych w trybie niepilnym. Wśród chorych z grupy badanej z współistniejącym migotaniem przedsionków jedynie implantacje wykonane w trybie planowym niezależnie poprawiały ich rokowanie.

Przedstawione przez kandydatkę wnioski w pełni odpowiadają postawionym celom badawczym.
Autorka wnioskuje:

1. Pacjenci poddani UG do CRT mieli większe ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgon, przeszczepienie serca) od pacjentów z grupy kontrolnej.
2. Niezależnym czynnikiem wpływającym negatywnie na rokowanie u pacjentów z grupy UG było wykonanie zabiegu w trybie pilnym.
3. Niezależnym czynnikiem wpływającym pozytywnie na rokowanie u pacjentów z grupy UG był odsetek stymulacji prawokomorowej > 40% stwierdzony przed zabiegiem.
4. Występowanie migotania przedsionków nie było czynnikiem wpływającym istotnie statystycznie na rokowanie u pacjentów w badanej grupie. Ablacja łącza przedsionkowo-komorowego u pacjentów z migotaniem przedsionków również nie wpływała na rokowanie u pacjentów poddanych UG.
5. Znaczny odsetek pacjentów, u których zabieg UG przeprowadzony był w ciągu 2 lat od poprzedniego zabiegu oraz częste występowanie wskazań do CRT w tych

momentach wskazuje na konieczność jeszcze wnikliwszej oceny wskazań do CRT podczas wszczepienia lub wymiany innego urządzenia wszczepialnego.

Dyskusja rozprawy jest bardzo dobrze przygotowana i napisana. Kandydatka umiejętnie omawia uzyskane wyniki i odnosi się w bardzo profesjonalny sposób do danych literaturowych z tego zakresu tematycznego. Na szczególną pozytywną uwagę, należy wskazać podrozdział omawiający ograniczenia pracy. Rozdział ten świadczy o dużym doświadczeniu naukowym kandydatki.

Nie mam istotnych uwag do pracy. Kandydatka jednoznacznie wykazał, że potrafi przeprowadzić projekt naukowy, w tym: postawić cele badawcze, określić metodykę badania i je zrealizować, wyciągnąć prawidłowo wnioski w oparciu o uzyskane wyniki i dobrze je zinterpretować.

Podsumowanie:

W mojej ocenie praca: *Obserwacje odległe pacjentów poddanych rozszerzeniu układu stymulującego lub kardiowertera defibrylatora do terapii resynchronizującej w latach 2010-2014 – analiza czynników prognostycznych na podstawie doświadczeń jednego ośrodka* spełnia wszystkie formalne wymagania stawiane rozprawie na stopień doktora nauk medycznych. Dlatego zwracam się do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego w Warszawie o dopuszczenie lekarza Małgorzaty Łodygi do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Oddziału Klinicznego Kardiologii
Katedry Kardiologii Wrodzonych Wad
Serca i Elektrokardiologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kalarus

Zabrze, 16.03.2020 r.

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Oddział Kliniczny Kardiologii
Katedry Kardiologii Wrodzonych Wad
Serca i Elektrokardiologii
41-800 Zabrze, ul. Szpitalna 2
tel. 032 271 34 14, fax 032 373 37 32