
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.elektrokardiologia.umed.pl

Ocena rozprawy doktorskiej**lek. Tomasza Chwyczko****„Rola ergospirometrii w identyfikacji chorych odpowiadających na terapię
resynchronizującą niewydolności serca”****z II Kliniki Choroby Wieńcowej****Instytutu Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego
w Warszawie****Wprowadzenie do recenzji**

Terapia resynchronizująca serca (CRT) jest obecnie bardzo powszechną formą leczenia niewydolności serca w wybranych grupach chorych. O jej skuteczności decydują różne mechanizmy. Terapia resynchronizująca serca poprzez zwiększenie frakcji wyrzutowej lewej komory poprawia jakość życia chorych, a także obniża klasę niewydolności serca wg NYHA. Przyczynia się do znaczącego obniżenia liczby hospitalizacji oraz ogólnej śmiertelności. Wszystkie wymienione korzyści płynące z omawianej terapii zostały potwierdzone wynikami wielu badań, a kryteria kwalifikacji są jasne, co sugerowałoby, że u chorych po zabiegu implantacji CRT powinniśmy uzyskać znaczące zmniejszenie stopnia niewydolności serca. Jednak nawet do 45% chorych po CRT nie odnosi z tej terapii zauważalnych korzyści i stanowi grupę tzw. „non-responderów”.

Składają się na to różne przyczyny: te wynikające z niewłaściwej kwalifikacji chorego do CRT jak i te związane z nieoptymalnym wynikiem przeprowadzonego zabiegu. Od lat trwa poszukiwanie metody, która pozwoli na identyfikację chorych, którzy mogą odnieść korzyści z zastosowanej u nich terapii CRT. Do dziś problem ten pozostaje nierozwiązany, przyczyniając się do stosowania nieadekwatnej terapii u chorych, którzy nie stanowią grupy docelowej dla tego typu leczenia. Generuje to niepotrzebne obciążenie budżetu oraz narażenie chorych na możliwe powikłania związane z niewłaściwą terapią.

Temat rozprawy: „Rola ergospirometrii w identyfikacji chorych odpowiadających na terapię resynchronizującą niewydolności serca”, jakim zainteresował się lekarz Tomasz Chwyczko 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 118 stron, zawiera 13 rycin i 14 tabel oraz odnosi się do 133 pozycji piśmiennictwa. Praca przygotowana jest bardzo przejrzysto i nowocześnie, napisana poprawnym i komunikatywnym językiem. Rozprawa doktorska przedstawia wyniki jednośrodkowej 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 bardzo dobre wprowadzenie do poruszanych w pracy zagadnień. Dokumentuje on bardzo dobrą znajomość przez Autora przedstawianej tematyki.

Doktorant omówił aspekty epidemiologiczne niewydolności serca i możliwości leczenia przy pomocy terapii resynchronizującej, w tym kryteria kwalifikacji do formy leczenia oraz badania dodatkowe pomocne w kwalifikacji do CRT. Przedstawił tu panel badań pod postacią badania echokardiograficznego i oczywiście podstawowego badania jakim jest elektrokardiografia, skupiając się na znaczeniu morfologii i czasu trwania zespołów QRS. Omówił znaczenie ergospirometrii przy kwalifikacji do CRT, jak również wspomniał o innych badaniach pomocnych przy podejmowaniu decyzji o leczeniu metodą resynchronizacji: rezonansie magnetycznym oraz o znaczeniu NT-proBNP. Doktorant przedstawił szczegółowo kryteria odpowiedzi na terapię resynchronizującą. Wstęp do rozprawy prowadzi płynnie i logicznie do uzasadnienia podjętego celu badań.

Hipoteza badawcza – cele pracy

Autor założył dwie alternatywne hipotezy badawcze: pierwszą, w której zakłada, że wynik badania ergospirometrycznego nie pozwala na zidentyfikowanie chorych rokujących poprawę kliniczną po zastosowaniu stymulacji resynchronizującej, oraz drugą alternatywną w której zakłada, że wynik badania ergospirometrycznego pozwala na zidentyfikowanie tych chorych.

Doktorant aby zweryfikować prawdziwość jednej z tych hipotez postawił sobie dwa cele badania jakimi były:

1. Wyznaczenie kryterium pozytywnej odpowiedzi na terapię resynchronizującą korelującego z przeżywalnością w obserwacji odległej.
2. Ocena przydatności wyników badania ergospirometrycznego w przewidywaniu korzystnej odpowiedzi na stymulację resynchronizującą i prognozowaniu przeżycia chorych po CRT.

Metodyka badań

Badanie było przeprowadzone w ramach Pracy Statutowej nr 2.30/IV/09 prowadzonej na terenie Instytutu Kardiologii w Warszawie. Na przeprowadzenie w/w badania dr Chwyczko otrzymał zgodę Terenowej Komisji Bioetycznej przy Instytucie Kardiologii w Warszawie w 2009r. (nr zgody IK-NP-0021-31/1133/09). Doktorant dokonał podziału pracy na dwa etapy. W pierwszym podjął się wyodrębnienia kryterium pozytywnej odpowiedzi na CRT, spośród kryteriów klinicznych, echokardiograficznych i ergospirometrycznych. W drugim etapie Autor przeprowadził identyfikację chorych odpowiadających na CRT,

przyjmując za kryterium odpowiedzi wskaźnik wyznaczony w pierwszym etapie oraz analizę wyników badań chorych, ze szczególnym uwzględnieniem ergospirometrii.

Praca ma charakter prospektywny. Doktorant poddał analizie 117 chorych (102 mężczyzn i 15 kobiet), w średnim wieku 65 lat, w tym 60 z kardiomiopatią niedokrwienną (ICM) i 57 z kardiomiopatią rozstrzeniową (DCM), w klasie IV wg NYHA (42 chorych), III wg NYHA (66 chorych) oraz w klasie II wg NYHA (9 chorych), optymalnie leczonych farmakologicznie z implantowanym w latach 2009-2012 stymulatorem CRT-D w II Klinice Choroby Wieńcowej Instytutu Kardiologii. W pierwszym etapie pracy Autor w celu wyodrębnienia optymalnego kryterium odpowiedzi na CRT, które najlepiej koreluje z przeżywalnością w obserwacji odległej, przeanalizował sześć, najczęściej cytowanych w literaturze wyznaczników odpowiedzi na CRT. Wykazał, że poprawa klasy czynnościowej wg NYHA po 1 roku obserwacji o co najmniej jedną klasę ma wpływ na przeżywalność dwuletnią. Brak poprawy o co najmniej jedną klasę wg NYHA wiązała się z 3,38 razy wyższym ryzykiem zgonu w porównaniu z pacjentami, u których wystąpiła poprawa. Na tej podstawie wyodrębnił grupę chorych odpowiadających na CRT (*Grupa R*, 80 chorych) oraz grupę chorych nie odpowiadających na CRT (*Grupa NR*, 37 chorych).

Najważniejsze uzyskane wyniki

W etapie drugim Doktorant dokonał porównania pomiędzy tymi grupami. W grupie *responderów* było istotnie więcej chorych z DCM niż ICM (48 vs 10), podczas gdy w grupie NR było 10 chorych z DCM i 27 chorych z ICM ($p = 0,0011$). U chorych z *grupy R* rzadziej występowało nadciśnienie tętnicze, a ich wyjściowe szczytowe pochłanianie tlenu było wyższe niż u chorych z *grupy NR* ($p=0,042$). Poza tym, pacjenci z obu grup nie różnili się parametrami wyjściowymi. Po jednym roku obserwacji pacjenci z *grupy R* mieli nadal wyższe szczytowe pochłanianie tlenu niż pacjenci z *grupy NR* ($p < 0,0001$). U chorych z *grupy R* wystąpiło również skrócenie czasu trwania zespołu QRS ($p = 0,0001$) w porównaniu z *grupą NR* ($p = 0,303$). Autor nie zaobserwował różnic w innych parametrach pomiędzy obiema grupami.

U chorych z DCM dr Chwyczko zaobserwował blisko czterokrotnie większą szansę pozytywnej odpowiedzi na terapię resynchronizującą niż u chorych z kardiomiopatią niedokrwienną. Wykazał również, że współtowarzyszące nadciśnienie tętnicze zmniejsza około trzykrotnie szansę uzyskania pozytywnej odpowiedzi w porównaniu do szansy chorych bez stwierdzonego nadciśnienia. Autor w oparciu o wyniki regresji logistycznej stwierdził, że szansa uzyskania pozytywnej odpowiedzi na CRT wzrasta o 13% z każdym zwiększeniem szczytowego pochłaniania tlenu o 1 ml/kg/min obserwowanym w wyjściowym badaniu ergospirometrycznym.

Doktorant udowodnił, że wyjściowe szczytowe pochłanianie tlenu może być użytecznym klinicznie parametrem, zarówno w przewidywaniu pozytywnej odpowiedzi na CRT, jak i w prognozowaniu przeżycia na przestrzeni kolejnych pięciu lat. Wykazał również, że jest to parametr niezależny od innych parametrów wyjściowych, takich jak etiologia niewydolności serca, wyjściowy czas trwania QRS, czy parametry echokardiograficzne.

Metody użyte następnie do analiz statystycznych zostały bardzo dobrze dobrane i nie budzą zastrzeżeń.

Dyskusja licząca ponad 20 stron jest niewątpliwie silną stroną tej pracy. Została prowadzona jasno i kompetentnie, w sposób logiczny i konsekwentny, wskazując na łatwość poruszania się w badanym przez Autora obszarze wiedzy. Wszystkie najważniejsze i dyskusyjne wyniki zostały omówione przez Doktoranta w dojrzały i wnikliwy sposób w kolejnych akapitach tematycznych, z uwzględnieniem bardzo bogatego i aktualnego piśmiennictwa dobrze dobranego i właściwie cytowanego. Liczne odwołania do prac innych autorów wskazują na dużą wiedzę i dojrzałość naukową Doktoranta w zakresie podjętego przez Niego tematu.

W rozprawie, jako uzupełnienie dyskusji Autor zamieścił rozdział dotyczący ograniczeń jego pracy. Świadczy to o Jego dojrzałości naukowej i krytycznym podejściu do uzyskanych wyników.

Wnioski

Pracę kończą cztery wnioski będące logiczną konsekwencją przeprowadzanego badania stanowiące odpowiedź na postawione sobie przez Doktoranta cele rozprawy doktorskiej:

- 1. Poprawa wydolności o co najmniej jedną klasę czynnościową wg klasyfikacji NYHA w ciągu roku od zastosowania stymulacji resynchronizującej u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca jest dobrym czynnikiem rokowniczym przeżywalności w obserwacji długoterminowej i może być przyjęta jako kryterium pozytywnej odpowiedzi na CRT.*
- 2. Wynik badania ergospirometrycznego wykonanego przed wszczęciem CRT jest w porównaniu z wybranymi wskaźnikami echokardiograficznymi, elektrokardiograficznymi i biochemicznymi najbardziej przydatny w przewidywaniu korzystnej odpowiedzi na stymulację resynchronizującą: wyjściowe szczytowe pochłanianie tlenu jest niezależnym predyktorem pozytywnej odpowiedzi na CRT oraz śmiertelności odległej.*
- 3. Optymalny punkt odcięcia wyjściowego szczytowego pochłaniania tlenu, mający największą dokładność w przewidywaniu przeżycia długoterminowego wynosi 11,7 ml/kg/min.*
- 4. Wartość wyjściowego szczytowego pochłaniania tlenu przewyższająca 9,6 ml/kg/min może być stosowana jako prosty wskaźnik pozwalający na przewidywanie korzystnej odpowiedzi na stymulację resynchronizującą.*

W ocenie Recenzenta wnioski wynikają z uzyskanych wyników i odpowiadają postawionym celom badawczym, pozwalając na weryfikację hipotez badawczych. Część z nich jest zgodna z dotychczasową wiedzą. Potwierdzają one, że prosta ocena kliniczna chorego polegająca na poprawie stopnia niewydolności serca wg NYHA „jest dobrym czynnikiem rokowniczym przeżywalności w obserwacji długoterminowej i może być przyjęta jako kryterium pozytywnej odpowiedzi na CRT”. Wniosek nr 2 jest kluczową konkluzją płynącą z tej dysertacji i być może w przyszłości stanie się zaleceniem towarzystw naukowych dotyczącym właściwej kwalifikacji chorych do CRT, tak jak obecnie frakcja wyrzutowa oceniona w badaniu echokardiograficznym poniżej 35%, czy wydłużony czas trwania zespołu QRS. Wnioski 3 i 4 podają konkretne wartości szczytowego pochłaniania tlenu i mogą służyć jako wskaźniki w przewidywaniu przeżycia długoterminowego oraz

korzystnej odpowiedzi na stymulację resynchronizującą, przez co mają szczególną wartość kliniczną.

Piśmiennictwo liczy 133 pozycje, jest dobrze dobrane pod kątem analizowanego zadania badawczego zawiera też pozycje polskich autorów, jak również ostatnie publikacje (prace z 2016r) dotyczące podjętego tematu. Jest ono właściwie wykorzystane przez Doktoranta w przygotowanej przez Niego dysertacji.

Pytania i uwagi do Doktoranta

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską lek. Tomasza Chwyczko nasuwają się następujące uwagi i pytania :

1. Proponowałbym aby określenie „szerokość QRS” zastąpić właściwym - „czas trwania zespołu QRS”, dotyczy to zarówno spisu treści, jak również wielokrotnie sformułowanie to pojawia w tekście pracy, choć czasami Autor używa również właściwego pojęcia.

2. Dla ułatwienia percepcji sugerowałbym, aby wyjaśnienie skrótów stosowanych na rycinach i tabelach, pojawiało się również bezpośrednio pod nimi.

3. Pojęcie „predyktor” proponuję zastąpić polskim słowem „wskaźnik”, podobnie „marker” słowem „znacznik”.

4. Niewątpliwie w określeniu rodzaju odpowiedzi na terapię CRT, ocena wydolności na podstawie klasy NYHA ma głęboki sens, co potwierdzają liczne analizy, poza wynikami, jakie uzyskał Doktorant, niemniej chciałem zapytać dlaczego w rozdziale 1.6 zabrakło miejsca na 6-minutowy test marszu (6 MWT), metodę prostą i obiektywizującą subiektywną ocenę chorego dotyczącą jego wydolności? Jak Autor ocenia wartość i przydatność 6 MWT w kwalifikacji do tzw. grupy „responderów” i „non-responderów” (grupa R i grupa NR) ?

Podsumowanie recenzji

Przedstawiona mi do recenzji praca stanowi oryginalne i wartościowe dokonanie Doktoranta 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, po potwierdzeniu tych wyników w badaniu wielośrodkowym. Rozprawa przygotowana jest bardzo starannie, zgodnie z wymogami dotyczącymi tego typu prac, a temat, który podjął Doktorant w swojej dysertacji jest szczególnie interesujący i na czasie wobec ciągle rosnącej liczby chorych z niewydolnością serca leczonych metodą resynchronizacji. Skuteczność zastosowanej terapii wynika z możliwości znalezienia właściwej grupy chorych, która dobrze odpowie na tę formę leczenia.

Lekarz Tomasz Chwyczko za cel pracy wyznaczył sobie ocenę przydatności ergospirometrii w identyfikacji chorych z niewydolnością serca odpowiadających na terapię resynchronizującą. Podkreślić należy fakt, że recenzowana dysertacja jest największym badaniem jednośrodkowym ukierunkowanym na zastosowanie ergospirometrii w ocenie chorych poddawanych terapii resynchronizującej. Doktorant prawidłowo zaplanował swoją pracę badawczą, znajdując tematykę, która do tej pory nie była dobrze reprezentowana w piśmiennictwie, a stanowi bardzo ciekawy temat, gdyż poszukiwanie chorych odpowiadających na terapię resynchronizującą ma olbrzymie znaczenie kliniczne. Autor przeprowadził prospektywne badanie, opierając się dwuetapowej analizie, a wyniki

doprowadziły Go do sformułowania wniosków zgodnych z celami pracy, będących istotnym przyczynkiem do aktualnej, wciąż ograniczonej wiedzy na ten temat. Fakt przyjęcia pracy będącej opracowaniem części wyników tej dysertacji do przedstawienia w tym roku w czasie ESC w Rzymie, potwierdza wysoką wartość badań prowadzonych przez dr Chwyczkę. Niewątpliwie podjęty przez Autora temat stwarza duże możliwości do kolejnych analiz wielośrodkowych w oparciu o znacznie większą populację chorych, które być może pozwolą nam do panelu badań kwalifikujących do CRT włączyć ergospirometrię.

Drobne uwagi zawarte w recenzji nie zmieniają mojej bardzo pozytywnej oceny klinicznej pracy badawczej, przedstawionej w rozprawie doktorskiej.

Rozprawa lekarza Tomasza Chwyczko „*Rola ergospirometrii w identyfikacji chorych odpowiadających na terapię resynchronizującą niewydolności serca*” 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 dużych umiejętnościach 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 lekarza Tomasza Chwyczko do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie z uwagi na interesującą tematykę rozprawy, bardzo dobrą metodykę, wartościowe wyniki, znakomicie opracowaną rozprawę doktorską oraz dotychczasowy dorobek naukowy Doktoranta zwracam się do Wysokiej Rady Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu Kardiologii w Warszawie z wnioskiem o przyznanie wyróżnienia.

KIEROWNIK
Kliniki Elektrokardiologii
Centrum Hospitalizacji Klinicznej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

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