

dr hab. n. med. Maciej Sterliński

Oddział Zaburzeń Rytmu Serca, II Klinika Choroby Wieńcowej

Instytut Kardiologii, Warszawa

Dziekanat  
Wydziału Wojskowo-Lekarskiego  
wpłynęło dn. 2016-01-19  
podpis ..... l.dz. 84

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Agnieszki Dębskiej-Kozłowskiej:  
**Ocena krótko- i długoterminowej odpowiedzi na terapię resynchronizującą  
u pacjentów z niewydolnością serca po implantacji kardiowertera-  
defibrylatora  
z funkcją resynchronizującą (CRT-D)**

z Kliniki Kardiologii Interwencyjnej i Zaburzeń Rytmu Serca

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. WAM – CSW,

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Wydział Wojskowo-Lekarski

## **Wprowadzenie**

Objawowa niewydolność serca (CHF) może dotyczyć 2-4% populacji europejskiej. Terapia resynchronizująca (CRT) stanowi uznaną metodę w leczeniu grupy chorych z CHF oraz obniżoną frakcją wyrzutu lewej komory oraz zaburzeniami przewodnictwa komorowego, a także - coraz większej grupy chorych ze wskazaniami do stałej stymulacji serca u których może dochodzić do jatrogennego nasilenia objawów CHF i dysfunkcji lewej komory (LV). W większości europejskich systemów opieki zdrowotnej u chorych z  $LVEF \leq 35\%$  preferowane jest stosowanie CRT z funkcją defibrylacji (CRT-D), która na podstawie badań z zastosowaniem klasycznych defibrylatorów jest uznana za metodę zmniejszającą śmiertelność w takiej populacji, choć w samej grupie CRT brak jest jednoznacznych dowodów potwierdzających taką prawidłowość w odniesieniu do CRT wyłącznie z funkcją stymulacji. Tym niemniej układy CRT-D stanowią w Polsce – podobnie jak w większości państw Unii Europejskiej - ok. 80-85% stosowanych urządzeń do terapii resynchronizującej. Wskazania do zastosowania terapii resynchronizującej od 2005 roku były zawarte w 8 różnych dokumentach, pochodzących od różnych grup roboczych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC). Mimo pozornie niewielkich różnic pomiędzy kolejnymi zaleceniami, warto podkreślić, że od 2012 roku zdecydowanie preferowanymi kandydatami do CRT, wśród chorych z rytmem zatokowym, są osoby z blokiem lewej odnogi pęczka Hisa, tym bardziej jeżeli  $QRS$  LBBB  $> 150$  ms. Od 2013 roku wyraźnie podkreśla się, że CRT należy rozważyć u chorych z przewlekłym migotaniem przedsionków (AFib) tylko wówczas gdy jesteśmy w stanie zapewnić odsetek pełnej stymulacji dwukomorowej, zbliżony do 100%.

Mimo, że aktualne zalecenia ESC (2013: stymulacja i CRT i 2015: prewencja nagłego zgonu sercowego) na podstawie klasy i mocy dowodowej wskazań stanowią cenną informację odnośnie oczekiwanej korzyści i odpowiedzi na terapię resynchronizującą, w praktyce klinicznej spotykamy się cały czas z pacjentami, u których efekt CRT jest gorszy od oczekiwanego lub wręcz go brak. Z tego powodu – mimo, że odpowiedź na CRT była przedmiotem bardzo wielu publikacji – temat ten jest wciąż bardzo istotny. Przyczynę do tej wiedzy, pod postacią rozprawy doktorskiej lek. Agnieszki Dębskiej-Kozłowskiej uważam zatem za ważny i potrzebny.

## **Omówienie rozprawy doktorskiej**

Doktorantka przedstawiła prospektywną analizę odpowiedzi na terapię resynchronizującą w krótko- i długoterminowej obserwacji 46 pacjentów leczonych przy pomocy CRT-D, w latach 2009-2013

Rozprawa ma układ typowy, liczy 131 stron, 35 rycin, 14 tabel oraz odnosi się do 102 pozycji piśmiennictwa.

W obszernym **Wstępie** do przeprowadzonych badań, Doktorantka omówiła szeroko najważniejsze aktualne poglądy i różnorodne definicje odpowiedzi na terapię resynchronizującą, co ważne - odnosząc się krytycznie do części z wykorzystywanych w ocenie odpowiedzi na CRT parametrów. Bardzo szczegółowo przedstawiła też ewolucję wskazań do CRT na przestrzeni ostatnich dziesięciu lat, co - jak podkreślono już we wprowadzeniu do recenzji - ma istotny wpływ na kwalifikację chorych do tej metody w ostatnich latach. Na podkreślenie zasługuje rzadko stosowane w rozdziałach poświęconych omawianiu aktualnego stanu wiedzy wykorzystanie tabel i rycin, co korzystnie wpływa na przejrzystość przekazywanych treści. Jednocześnie wykorzystanie ryciny nr 1, ilustrującej sam sprzęt do terapii resynchronizującej, jest w mojej ocenie zabiegiem zbyt „popularyzatorskim” jak na rangę rozprawy doktorskiej. Nie zmienia to faktu, że wstęp do przeprowadzonych badań przeczytałem z przyjemnością; rozdział ten stanowi przejrzyste i szerokie omówienie epidemiologii i leczenia CHF, aby przejść do wskazań, najważniejszych aspektów zastosowania i badań nad efektami terapii resynchronizującej. Samodzielnie rozdział ten mógłby stanowić rozdział w monografii lub poszerzoną pracę poglądową.

### **Cele badania**

Autorka rozprawy stawia sobie cel główny, jakim jest:

- *ocena odpowiedzi na CRT u pacjentów z CHF po 1, 3, 6 i 12 mies. od implantacji CRT-D;*

oraz 2 cele szczegółowe:

- *ocenę zależności pomiędzy wybranymi parametrami laboratoryjnymi, czynnościowymi, echokardiograficznymi oraz elektrokardiograficznymi a odpowiedzią na terapię resynchronizującą po 1, 3, 6 i 12 mies. obserwacji.*
- *ocenę przydatności klinicznej wybranych parametrów w przewidywaniu odpowiedzi na CRT po 12 miesiącach obserwacji.*

### **Metodyka i badana grupa**

Aspekty bioetyczne przeprowadzonych badań nie budzą wątpliwości - projekt prowadzono na podstawie zgody Komisji Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi numer RNN/21/10/KB z dnia 12.01.2010; wszyscy chorzy wyrazili świadoma zgodę na uczestnictwo w badaniu i w każdej chwili mogli ją wycofać.

Badana grupa, składająca się z n=46 chorych, jest o akceptowalnej liczebności w odniesieniu do zabiegowej metody leczenia oraz złożoności i czasochłonności przeprowadzonych badań i obserwacji. Nie bez powodu - o ile praca doktorska nie jest wyłącznie opracowaniem wybranego aspektu bardzo liczebnych i już gotowych baz danych - panuje powszechne przekonanie, że młody badacz jest w stanie samodzielnie koordynować i prowadzić projekt prospektywny w ok. 50 osobowej populacji.

Kryteria włączenie i wyłączenia nie budzą zastrzeżeń. Metody wykorzystane do zbadania wyznaczonych celów uważam za prawidłowo dobrane. Jako punkty końcowe stanowiące rozróżnienie pomiędzy chorymi, których uznano za osoby, które odpowiedziały na CRT a osobami bez zaobserwowanej odpowiedzi wybrano: a) *zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych bądź zgon z jakiegokolwiek przyczyny*, b) *obecność zdarzeń sercowo-naczyniowych niezakończonych zgonem wymagających hospitalizacji*, c) *obecność zaostrzeń przewlekłej NS wymagających hospitalizacji*. d) *poprawę kliniczną o co najmniej 1 klasę czynnościową wg NYHA*. e) *poprawę parametrów wydolnościowych (czynnościowych) - wzrost dystansu pokonanego w 6-MWT o co najmniej 20% oraz przyrost  $VO_2$ peak o co najmniej 10%*. f) *poprawę parametrów echokardiograficznych - przyrost bezwzględny EF o co najmniej 5% oraz względny - o min. 15% oraz względny spadek LVESV i LVEDV o min. 15%*. Jest to zespół parametrów klinicznych najczęściej wykorzystywanych w pracach dotyczących odpowiedzi na CRT; w ostatnim czasie podkreśla się zwłaszcza uniwersalne znaczenie poprawy klasy czynnościowej wg NYHA oraz zmiany w zakresie LVEDV w wyniku zastosowania CRT. Nie jest natomiast jasne czy pacjenta do grupy korzystnej odpowiedzi na CRT kwalifikowało wystąpienie (lub brak) **wszystkich** powyższych punktów końcowych.

Metody badawcze była bardzo rozbudowane i składały się z trzech głównych grup narzędzi oceny: 1. anamnezy i badania przedmiotowego, 2. diagnostyki laboratoryjnej i 3. nieinwazyjnych badań diagnostycznych:

1. U chorych wyjściowo i w obserwacji odległej przeprowadzano: badanie podmiotowe i przedmiotowe. Analizowano choroby takie jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, przebyty udar mózgu lub epizod przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego (TIA), napadowe migotanie przedsionków, utrwalone migotanie przedsionków (pacjenci z dobrą kontrolą rytmu lub po ablacji łącza przedsionkowo-komorowego), przewlekła choroba nerek, zespół zależności alkoholowej, przebyty epizod nagłego zatrzymania krążenia oraz przebyty epizod utrwalonego częstoskurczu komorowego. Grupy badane analizowano również z podziałem na grupy wiekowe: <65 r.ż. oraz  $\geq 65$  r.ż.
2. Spośród badań laboratoryjnych (oprócz pakietu podstawowego) wykonywano: stężenie kreatyniny, współczynnik filtracji kłębuszkowej GFR wyliczony ze wzoru MDRD (Modification of Diet in Renal Dysfunction), stężenie N-końcowego fragmentu peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP), stężenie troponiny T ultraczułej (cTnT hs)
3. Wykonywano spoczynkowy 12-odprowadzeniowy zapis ekg, test 6-minutowego marszu oraz badanie spiroergometryczne oraz badanie echokardiograficzne (ECHO) W ECHO oceniano: LVEDD, LVESD, LVEF, LVEDV, LVESV, SPWMD (*septal-to-posterior wall motion delay*) - M-mode. Obecność dyssynchronii śródkomorowej stwierdzano przy wartości SPWMD >130 ms, IVD (*dyssynchronii międzykomorowa*) = LVPEP - RVPEP > 40 ms, dyssynchronia przedsionkowo-komorowa - DFT (*diastolic filling time*) gdy DFT < 40%

## Wyniki

Wyniki przedstawiono bardzo szeroko, wspomagając się licznymi tabelami i rycinami. Wyniki odnoszą się konsekwentnie do postawionych celów badawczych.

Z zaciekawieniem zapoznałem się z rycinami 3 i 5 przedstawiającymi odpowiednio: średnie stężenie kreatyniny w surowicy oraz wartość GFR po zabiegu z podziałem na chorych z odpowiedzią i bez odpowiedzi na leczenie, średnią wartość NT-proBNP (pg/ml) u badanych pacjentów przed implantacją i po zabiegu wszczepienia CRT-D. Obydwa parametry nerkowe – niezależnie od wartości p i zależności wyjściowych – zaczynają się „pogarszać” u chorych bez oczekiwanej odpowiedzi na terapię co pośrednio ilustruje jej wpływ na funkcję nerek. Weryfikacji wymagają wyliczone wartości p dla ryciny 3 – czy na pewno są one prawidłowe w odpowiednich punktach czasowych?

Zastanawiająca jest też wyjściowa różnica w poziomach troponiny cTnT hs, która zanika w obserwacji po wszczepieniu CRT-D w obydwu grupach, przedstawiona na rycinie 8. Jest to temat mało poruszany do tej pory w piśmiennictwie i pokazanie tego faktu w wynikach jest cenne.

Bardzo ciekawe są wyniki przedstawione na rycinie 9 (wsparta ryciną 10), ilustrująca czas trwania (nie szerokość) zespołu QRS [ms] w zapisie EKG u badanych pacjentów, przed i po zabiegu wszczepienia CRT-D, z podziałem na chorych z odpowiedzią i bez odpowiedzi na leczenie. Niezależnie od wyjściowej morfologii zespołu QRS wartości te są podobne by dopiero po 12 miesiącach po zabiegu krzywe istotnie się „oddaliły” ( $p=0,03$ ), co może sugerować, że dynamika zmian czasu trwania zespołu QRS między 6 a 12 miesiącem może mieć znaczenie w przewidywaniu odpowiedzi długoterminowej. Sugerowałbym pogłębienie tej analizy i osobną publikację, wyłącznie z tego tematu.

Warto również zauważyć, że podstawowe echokardiograficzne parametry funkcji lewej komory (ryciny 14,16,20 i 21) mimo wyjściowych różnic w czasie obserwacji zbliżają się do siebie i są w 12 mies. bardzo podobne w obydwu zdefiniowanych grupach: z odpowiedzią i bez, co świadczy, że rokowanie w badanej populacji leczonej przy pomocy CRT nie ma prostej liniowej zależności z jej wpływem na funkcję LV. Jest to znany lecz wciąż bardzo interesujący badawczo problem. Sugerowałbym dalszą eksplorację naukową również i tego zagadnienia.

Na podstawie krzywych ROC wyznaczonych dla poszczególnych parametrów Doktorantka przedstawiła zbiorczą rycinę 27, na której zilustrowano przydatność kliniczną (czułość, swoistość, PPV i NPV) wybranych predyktorów odpowiedzi takich jak: poziom kreatyniny; GFR; EF (%); LVdD; LVsD; LVEdV, LVEsV oraz VO<sub>2</sub>peak na terapię resynchronizującą po 12 miesiącach obserwacji. Rycina ta wnosi pewien porządek, jest

bardzo przydatna i pozwala na czytelne porównanie wyników dla poszczególnych parametrów.

Podgrupa chorych z migotaniem przedsionków liczy 11 chorych czyli ok. ¼ badanej populacji, co jest zbieżne ze statystykami rejestrów europejskich EHRA. Podgrupa ta jest jednak bardzo niejednorodna, bowiem składają się na nią przypadki różnie częstego napadowego AFib (n=8) oraz 3 chorych z przetrwałym/przewlekłym AFib (w tym 2 pts po ablacji łącza). Zwłaszcza ta ostatnia sytuacja byłaby ciekawa badawczo, zwłaszcza w obliczu zmieniających się na przestrzeni ostatnich lat zaleceń ESC. Jednak trzeba też podkreślić, że badacz ma niewielki wpływ na wyjściową charakterystykę grupy. Występowanie jakiegokolwiek AFib ma jednak istotny wpływ na odpowiedź na CRT co Doktorantka wykazała w wynikach i co jest jednym z wniosków omówionych dalej przez recenzenta.

W metodach i wynikach zabrakło mi natomiast dwóch podstawowych czynników mogących mieć wpływ na skuteczność terapii resynchronizującej:

1. położenia elektrody lewokomorowej
2. weryfikacji rzeczywistego odsetka stymulacji dwukomorowej w trakcie wizyt kontrolnych.

### **Statystyka**

Generalnie metody statystyczne nie budzą większych zastrzeżeń. Natomiast zaciekawia fakt uzyskania tylu istotności statystycznych dla małej liczebnie próby (n=46 osób).

Analizę proporcjonalnych hazardów Coxa wykonuje się dla zdarzeń 0-1 (zgony, zawały itp.) – skoro analizowano wydarzenia występujące w czasie, zwłaszcza w grupie bez odpowiedzi na CRT - można było wykreślić krzywe Kaplana-Meiera, ale do badania tego zagadnienia zastosowano zapewne analizę regresji logistycznej

Z wymienionych metod nie znalazłem wykorzystania analizy log-liniowej - służącej do analizy wielodzielczych tabel liczości  $r * c$ , gdzie ujęto trzy lub więcej współzależnych cech niemierzalnych. Nie wykorzystano też chyba analizy dyskryminacyjnej, liniowej i binarnej – w celu oszacowania siły, z jaką poszczególne parametry dyskryminują badanych pacjentów według ich odpowiedzi terapeutycznej.

### **Dyskusja**

Wszystkie uzyskane wyniki zostały dokładnie omówione przez Doktorantkę z uwzględnieniem aktualnego piśmiennictwa w bardzo ciekawy i dojrzały sposób. Co ważne dyskusję czyta się „jednym tchem” co świadczy o staranności i – niezależnie od meritum - zdolnościach humanistycznych Doktorantki.

W rozprawie, jako uzupełnienie dyskusji nie zabrakło też omówienia ograniczeń pracy. Jest to dobrym i coraz powszechniejszym obyczajem oraz świadczy o wnikliwym i krytycznym podejściu do uzyskanych wyników.

## **Wnioski**

Pracę wieńczy pięć wniosków, opartych na uzyskanych wynikach i zgodnych z celami pracy:

1. Blok lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB), migotanie przedsionków oraz wiek są niezależnymi predyktorami odpowiedzi na terapię resynchronizującą
2. Chorzy < 65 r.ż. odnoszą większą korzyść z zastosowania terapii resynchronizującej w porównaniu do grupy pacjentów  $\geq 65$  r.ż.
3. Pacjenci z migotaniem przedsionków mają 2,6-krotnie zwiększone ryzyko braku odpowiedzi na terapię resynchronizującą.
4. Przedimplantacyjna ocena wybranych parametrów: nerkowych (kreatynina, GFR), wydolnościowych (VO<sub>2</sub>peak) oraz echokardiograficznych (LVEF, LVSD, LVDD, LVESV, LVEDV) może służyć wyodrębnieniu pacjentów, którzy będą responderami na terapię resynchronizującą.
5. Echokardiograficzne parametry dyssynchronii lewej komory nie są przydatne w ocenie przewidywania odpowiedzi na terapię resynchronizującą.

W ocenie recenzenta wnioski są wyważone i w większości są zgodne z dotychczasową wiedzą. Na podkreślenie zasługuje fakt stwierdzenia wyraźnie podwyższonego ryzyka braku odpowiedzi na CRT u chorych z różnymi formami migotania przedsionków. Migotanie przedsionków staje się coraz istotniejszym problemem medycznym i społecznym, a jego optymalne i nowoczesne leczenie – w tym w celu poprawy odpowiedzi u chorych z CRT – jest bardzo ważne.

Dyskusyjny natomiast jest wniosek o braku predykcji odpowiedzi na CRT na podstawie echokardiograficznych parametrów dyssynchronii lewej komory, choć wynika on z przedstawionych wyników. Parametry te są powszechnie uważane za gruntownie zbadane i o udowodnionym znaczeniu predykcyjnym, natomiast o małym zastosowaniu praktycznym. Wynika to z czasochłonności badań, ich małej powtarzalności oraz korelacji z prostszym markerem jakim jest LBBB, który zresztą w niniejszej pracy jest czynnikiem przewidywania odpowiedzi na CRT.

Podkreśliłbym, że we wnioskach powinna znaleźć się informacja, że dotyczą one terapii resynchronizującej z funkcją defibrylacji. Funkcja ta może mieć oczywisty efekt addytywny, wpływający na wybrane punkty końcowe obserwacji.

## Pytania i uwagi do Doktorantki

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską lek. Agnieszki Dębskiej-Kozłowskiej załączam poniżej pytania i uwagi:

1. Czy Doktorantka przy opracowywaniu wyników próbowała zastosować inne kryteria odpowiedzi na terapię resynchronizującą a jeżeli tak, to czy wyniki przy tak zmienionych założeniach były podobne?
2. W rozprawie nie przeprowadzono analizy wyładowań układów CRT-D oraz nie analizowano przyczyn śmiertelności. Jak podano 2 zanotowane zgony nie była związane z progresją niewydolności serca. Czy Doktorantka byłaby w stanie podać, jakie stany były związane z brakiem lub redukcją wyładowań układów?

Sugerowałbym aby zamiast spolszczonych lub zaadaptowanych terminów takich jak „biventrikularny” „responders”, w następnych pracach stosować terminy polskie „dwukomorowy” „osoby odpowiadające na...” etc.

## Podsumowanie recenzji

Temat rozprawy i wyływające z niej wnioski są wciąż aktualne i przydatne w codziennej praktyce klinicznej. Lekarka Agnieszka Dębska-Kozłowska za cele pracy wyznaczyła ocenę odpowiedzi na CRT u pacjentów z niewydolnością serca do 1 roku od implantacji CRT-D oraz ocenę zależności i przydatności wybranych parametrów w przewidywaniu odpowiedzi przy stosowaniu CRT-D. Doktorantka przeprowadziła pracochłonną obserwację i badania, wykazała się dobrym warsztatem pracy, a wyniki badań doprowadziły do sformułowania wniosków zgodnych z celami pracy i będących cennym przyczynkiem do aktualnej wiedzy. Na podkreślenie zasługuje też bardzo staranna i elegancka edycja obszernej pracy, praktycznie wolna od błędów.

Uwagi i pytania zawarte w recenzji mają pomniejsze znaczenie oraz charakter ciekawości i wymiany poglądów i nie zmieniają mojej ogólnej bardzo pozytywnej oceny pracy badawczej, przedstawionej w rozprawie doktorskiej. Zachęcam Doktorantkę do publikacji prac oryginalnych na bazie uzyskanych wyników.



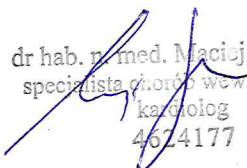
Rozprawa lek. Agnieszki Dębskiej-Kozłowskiej *Ocena krótko- i długoterminowej odpowiedzi na terapię resynchronizującą u pacjentów z niewydolnością serca po implantacji kardiowertera-defibrylatora z funkcją resynchronizującą (CRT-D)* spełnia kryteria stawiane dysertacjom naukowym na stopień doktora nauk medycznych. Stanowi ona samodzielne rozwiązanie problemu naukowego i wskazuje na wysoki poziom ogólnej wiedzy w tym zakresie.

Niniejszym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lekarz Agnieszki Dębskiej-Kozłowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na spełnienie wymogów formalnych, stawianych przez Wydział Wojskowo-Lekarski Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz bardzo obszerne opracowanie licznych danych wynikowych, prospektywny charakter pracy i dojrzałość w jej interpretacji wnoszę o wyróżnienie rozprawy.

Warszawa, 2015-12-15

dr hab. n. med. Maciej Sterliński

  
dr hab. n. med. Maciej Sterliński  
specjalista chorób wewnętrznych  
kardiolog  
4624177