

Dr hab. med. Przemysław Mitkowski, prof. nadzw. UM
I Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań, tel.: 61.8549326, 8549223, 8549146, fax: 61.8549223
e-mail: przemyslaw.mitkowski@ump.edu.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej

„Częstość występowania bezobjawowego migotania przedsionków u pacjentów z implantowanym kardiostymulatorem”

Lek. Michała Witkowskiego

W nadesłanej pracy podjęto się oceny częstości występowania bezobjawowego migotania przedsionków (AF) u chorych z wszczepionym dwujamowym stymulatorem serca. Szczególne zainteresowania lekturą tej rozprawy wynika z faktu włączenia do niego wysoce wyselekcjonowanej grupy chorych – pacjentów z rozpoznaniem napadowym migotaniem przedsionków. Taki wybór grupy badanej sprawia, że prawdopodobieństwo pojawienia się w okresie obserwacji napadu arytmii jest bardzo wysokie. Pozwala to w analizowanej liczbie chorych na odpowiedź na pytanie, w jakim odsetku napady migotania przedsionków są objawowe, a w jakim nie.

Migotanie przedsionków jest w ostatnich latach „modnym” tematem badań naukowych. Wynika to przede wszystkim z faktu zwiększenia możliwości detekcji tej arytmii, zdefiniowania skali ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym udarów niedokrwiennych mózgu, pojawienia się nowych doustnych antykoagulantów, możliwości sprzętowego zamykania uszka lewego przedsionka – głównego źródła materiału zatorowego. Nie bez znaczenia pozostaje także fakt coraz większej dostępności ablacji ujść żył płucnych - skutecznej metody zapobiegania kolejnym napadom migotania przedsionków. Wspomniana procedura polega na przerwaniu drogi rozprzestrzeniania się szybkich wyładowań z żył płucnych w obrębie przedsionków, stanowiących czynnik wyzwalający napad migotania przedsionków.

Szacuje się, że w Polsce na różne formy migotania przedsionków cierpi około 500 000 osób. Arytmia ta należy do grupy stanów klinicznych, o których można powiedzieć, że są

„cichymi zabójcami” (silent killer). U wielu pacjentów arytmia ta jest rozpoznawana dopiero w chwili wystąpienia powikłań – udarów mózgu i zatorów obwodowych. Szczególnie te pierwsze, których skutkiem jest w najlepszym przypadku istotna niepełnosprawność, ale nawet zgon, zmuszają lekarzy do aktywnego poszukiwania napadów migotania przedsionków, aby odpowiednio wcześniej wdrożyć stosowną terapię. Podstawą rozpoznania migotania przedsionków są metody elektrokardiograficzne. Niestety, standardowy 12-odprowadzeniowy zapis ekg, czy nawet monitorowanie ekg systemem Holtera, mają niską czułość diagnostyczną. Coraz częściej stosowane są przedłużone do 7 dni rejestracje elektrokardiograficzne oraz metody oparte o dane z rejestratorów zdarzeń, zarówno zewnętrznych jak i wszczepialnych. Te ostatnie nie są jednak refundowane, w związku z tym dostęp do nich jest bardzo ograniczony. W ostatnich zaleceniach ESC dotyczących diagnostyki i leczenia migotania przedsionków rozszerzono możliwości rozpoznania tej arytmii o analizę zawartych w pamięci kardiologicznych urządzeń wszczepialnych informacji o epizodach szybkich rytmów nadkomorowych (AHRE – Atrial High Rate Episodes), pod warunkiem ich potwierdzenia metodami elektrokardiograficznymi, w tym fragmentami zapisów wewnątrzsercowych (IEGM – Intracardiac Electrogram).

Autor w celach pracy podjął się oceny częstości występowania bezobjawowego migotania przedsionków u pacjentów z wszczepionym kardiostymulatorem oraz próby zdefiniowania czynników predysponujących do wystąpienia arytmii o takim charakterze. Należy podkreślić, że oparcie rozpoznania napadu migotania przedsionków o dane z pamięci urządzenia czyni przeprowadzone analizy niezwykle wiarygodnymi. Stanowi to o bezsprzecznej wartości tej pracy. Analiza występowania migotania przedsionków w oparciu o dane z wszczepionych urządzeń stanowi „złoty standard” w diagnostyce tej arytmii i element metodologii wielu badań klinicznych, oceniających skuteczność terapii w zapobieganiu napadom tego AF.

W obszernym wstępie szczegółowo omówiono historię opisów migotania przedsionków, jego epidemiologię, zasady rozpoznawania, patofizjologiczne podstawy pojawiania się tej arytmii i czynniki predysponujące do jej wystąpienia. Omówiono towarzyszące jej objawy kliniczne, ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych, zasady profilaktyki tych powikłań oraz strategie leczenia. Wstęp rozprawy stanowi sam w sobie cenne źródło informacji o migotaniu przedsionków.

Dokładna lektura tego fragmentu pracy pozwala jednak zauważyć drobne nieścisłości. Migotanie przedsionków nie jest mechanizmem zatrzymania krążenia, chyba że towarzyszą mu inne stany kliniczne (np. zespół preekscytacji), w których pierwotnie łagodna arytmia prowadzi do bardzo szybkiego rytmu komór, który degeneruje do migotania komór. Na stronie 18 w podrozdziale dotyczącym strategii postępowania w migotaniu przedsionków, opartym o kontrolę częstotliwości rytmu serca, autor jeden z akapitów rozpoczyna od słów „kontrola rytmu” zamiast „kontrola częstotliwości rytmu”. Może to sugerować strategię polegającą na utrzymaniu rytmu zatokowego (rhythm control), a nie kontrolę częstotliwości (rate control). Sugerowałbym w przyszłości unikać tego typu skrótów myślowych. Mam również spory problem, aby uznać występowanie chorób współistniejących, czy przyjmowanych leków jako zmienne zależne (**pytanie 1**).

Do badania Doktorant włączył 50 pacjentów z napadami migotania przedsionków i wszczepionymi układami do stymulacji serca. Co ciekawe przed implantacją urządzenia arytmia ta była wykryta jedynie u 24% pacjentów. Grupa jest wysoce wyselekcjonowana, a jej liczebność pozwala na uzyskanie wiarygodnych wyników. Mimo stosunkowo krótkiego okresu obserwacji (12 miesięcy), u wszystkich chorych zanotowano epizody migotania przedsionków. W sumie w oparciu o analizę pamięci urządzeń zarejestrowano aż 870 epizodów tej arytmii. Podkreślić należy niezwykle pracowitą pracę autora, konieczną do weryfikacji tak dużej liczby zapisów IEGM. Średnia wieku badanej populacji, to prawie 80 lat, a frakcja wyrzutowa lewej komory 52%. Mamy zatem do czynienia z grupą ludzi starszych, bez istotnych zaburzeń funkcji lewej komory.

Autor zastosował poprawne analizy statystyczne.

Wyniki pracy przynoszą wiele ciekawych i istotnych klinicznie informacji. Po pierwsze: nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy płciami w liczbie rejestrowanych epizodów AF (choć kobiet miały ich o 43% mniej, to u mężczyzn napady były istotnie krótsze). Chętnie wysłuchałbym komentarza autora dotyczącego tej obserwacji (**pytanie 2**).

Innym ciekawym spostrzeżeniem jest znacznie większa (prawie 13-krotnie) liczba epizodów bezobjawowych niż objawowych. Informacja ta ma bardzo ważne znaczenie kliniczne. Wskazuje bowiem, że decyzje dotyczące terapii przeciwwkrzepliwnej oraz ocena skuteczności strategii kontroli rytmu nie mogą opierać się o subiektywne odczucia chorego.

Autor informuje, że u wszystkich chorych stwierdzono występowanie bezobjawowych epizodów AF, jednak w tekście i na rycinie 11 na stronie 38 znajdują się dane informujące, że epizody bezobjawowe obserwowano u 56% badanych, a objawowe u 44% (**pytanie 3**).

Wśród czynników sprzyjających pojawieniu się bezobjawowych napadów AF Autor wymienia niższą częstotliwość rytmu komór w trakcie napadu, co stanowi kolejną istotną przesłankę do przyjęcia celów terapeutycznych strategii kontroli częstotliwości zaproponowanej w zaleceniach ESC z 2016 roku. Pewne zdziwienie mogą budzić inne wymienione tu czynniki: niższa frakcja wyrzutowa, większy odsetek stymulacji przedsionków i komór. Wydaje się, że napad AF u chorego z niższą frakcją wyrzutową powinien łatwiej prowadzić do objawowych zaburzeń hemodynamicznych. Trzeba jednak pamiętać, że różnice w LVEF pomiędzy grupami nie były zbyt duże (50 vs 54%) i frakcja nie była istotnie zmniejszona. Nie wiemy, jaką częstotliwość rytmu komór mieli chorzy z wysokim i niskim odsetkiem stymulacji. Pewnych informacji dostarcza model wieloczynnikowej regresji Cox'a. Wskazuje on, że większą szansę na wystąpienie epizodu bezobjawowego mają chorzy z blokiem przedsionkowo-komorowym (niższa częstotliwość rytmu komór w trakcie napadu), przyjmujący leki blokujące kanały wapniowe (ten sam skutek), z krótkimi napadami (zbyt krótkimi, aby chory je dostrzegł) i niższą klasą NYHA (lepsza tolerancja napadu). Dziwi w tym gronie obecność zastosowania w leczeniu diuretyków (**pytanie 4**). Mniejsze szanse na wystąpienie epizodu bezobjawowego mieli chorzy z wyższym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym, przyjmujący inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, antagonistów receptora dla angiotensyny i z epizodami AF trwającymi powyżej 24 godzin. Jak z tego wynika, na szczęście osoby z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, z dysfunkcją skurczową lewej komory lub jawną klinicznie niewydolnością serca i długotrwałymi epizodami mają częściej objawy, które towarzyszą napadowi tej arytmii. Ma to bardzo ważne implikacje kliniczne: każda skarga w tej grupie chorych, mogąca sugerować napad AF, wymaga niezwykle starannej weryfikacji w oparciu o długookresową rejestrację ekg lub - jeżeli to możliwe - analizę pamięci wszczepionego urządzenia w ośrodku implantującym. Chciałoby się, aby można było wyposażyć pacjentów w systemy zdalnego monitorowania urządzeń, które pozwoliłyby na interpretację zgłaszanych objawów bez konieczności osobistej obecności chorego w ośrodku implantującym.

Na koniec jedna drobna uwaga. Wnioski powinny mieć bardziej ogólny charakter, nie powinny stanowić powtórzeń wyników, zwłaszcza w zakresie podawania dokładnych poziomów istotności.

Podsumowując - niewątpliwymi walorami pracy są:

- wybór tematu,
- dobór reprezentatywnej, wyselekcjonowanej grupy badanej,
- skrupulatne opracowanie metodologiczne,
- systematyczne opracowanie wyników pomiarów, prowadzące do stwierdzenia rzeczywistej wartości parametrów,
- praca jest dobrze przemyślana w formie, niezwykle przejrzysta i spójna. Jej układ jest bardzo przyjazny dla czytelnika, choć sugerowałbym prezentację wyników tylko w jednej formie (tekst lub tabela, lub rycina).

Rozprawa jest napisana z zachowaniem wymogów klasycznej pracy naukowej, starannym językiem.

Założenia pracy zostały w pełni zrealizowane. Umiejętny wybór tematu i rozwiązanie postawionych problemów powodują, że stanowi ona istotne poszerzenie literatury przedmiotu. Może stanowić odniesienie dla innych prac dotyczących podobnych zagadnień.

Wprowadzenie i omówienie świadczą o dużej znajomości zagadnień z zakresu tematu pracy.

Dołączona literatura jest wystarczająco obszerna i obejmuje 83 pozycje, świadcząc o woli Doktoranta do obszernego zapoznania się z dostępnym piśmiennictwem.

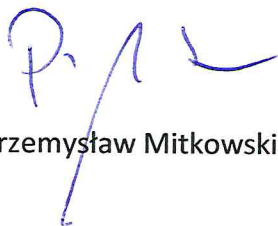
Strona graficzna pracy jest wysoka, jakość i czytelność rycin i tabel - doskonała. Zwraca uwagę użycie bogatego wachlarza metod analizy statystycznej i graficznego przedstawienia wyników, choć można zrezygnować z prezentowania tych samych wyników zarówno w postaci tabel jak i rycin.

Zauważalny i godny podkreślenia jest wkład pracy, który był potrzebny dla uzyskania wyników i przygotowania ostatecznej wersji rozprawy.

W mojej opinii przedstawiona praca spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych, określone w art.13, ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65 poz. 595, z późn. zmianami).

Zwracam się do Rady Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o dopuszczenie lek. Michała Witkowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku



Przemysław Mitkowski