



NARODOWY INSTYTUT KARDIOLOGII
Stefana kardynała Wyszyńskiego
PAŃSTWOWY INSTYTUT BADAWCZY

ul. Alpejska 42
04-628 Warszawa (Anin)
www.ikard.pl



prof. dr hab. n. med. Maciej Sterliński

profesor instytutu,

Centrum Zaburzeń Rytmu Serca,

Narodowy Instytut Kardiologii

Stefana kardynała Wyszyńskiego,

Państwowy Instytut Badawczy

04-628 Warszawa

Tel. sekr. 22-3434359

e-mail: msterlinski@ikard.pl

Ocena

rozprawy na stopień doktora

w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu

w dyscyplinie nauki medyczne

lek. Patrycji Stępnia

**Ocena zależności pomiędzy rzutem serca a parametrami pracy
implantowanego układu do elektroterapii serca**

Z

I Katedry i Kliniki Kardiologii

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Promotor:

dr hab. n. med. Andrzej Cacko

Promotor pomocniczy:

dr n. med. Robert Kowalik

Zgłoszenie potencjalnego konfliktu interesów recenzenta za okres ostatnich trzech lat, w odniesieniu do metod stosowanych w ocenianej pracy - honoraria badawcze, edukacyjne oraz proktoringowe dla firm Abbott, Biotronik, Medtronic, Zoll.

Wprowadzenie

Wydawać by się mogło, że wpływ sprzężenia przedsionkowo-komorowego w klasycznych układach dwujamowych dawno przestał być interesującym i „gorącym” tematem elektroterapii; przeprowadzono wiele badań w zakresie nieinwazyjnego pomiaru rzutu serca u chorych ze stymulatorami a mimo to programujemy te parametry na co dzień uznaniowo lub domyślnie, a jednak uważam, że zagadnienie optymalnego sprzężenia przedsionkowo-komorowego jest bardzo ważne i niedoceniane. Ma ono wiele złożonych i potencjalnie sprzecznych aspektów. Panuje np. opinia, że być może jest to najważniejszy parametr wymagający optymalizacji w układach resynchronizujących, istnieje wiele algorytmów w układach stymulujących różnych typów i producentów, które mają za zadanie jak najlepiej adaptować się do zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego różnego stopnia. Wreszcie trzeba podkreślić, że zalecenia ESC wymieniają arbitralnie i hasłowo tryby stymulacji dla różnych zaburzeń automatyzmu i przewodzenia oraz pozostawiają białe pola w zakresie tematu rozprawy.

Doktorantka, wraz z PP. Promotorami, w swojej dysertacji wychodzi naprzeciw tym znakom zapytania i uważam, że swoją pracą otwiera bardzo ważną dyskusję, co postaram się szczegółowo omówić w dalszych częściach recenzji.

Omówienie rozprawy doktorskiej

Wstęp

W części *Wstęp* Doktorantka omówiła znaczenie optymalizacji opóźnienia przedsionkowo-komorowego, opisała układ bodźcoprzewodzący serca oraz przedstawiła zaburzenia automatyzmu i przewodzenia. Omówiono także problematykę wskazań do stymulacji serca i opieki nad chorymi. W ostatniej części wstępu Doktorantka przedstawiła definicję rzutu serca i wskaźnika sercowego, prawo Franka-Starlinga (duży plus; mało kto z młodych lekarzy zna to prawo) oraz metody pomiaru rzutu serca i wskaźnika sercowego - CI (w tym CNAP), wraz z ich wadami i zaletami. Uważam, że wstęp jest bardzo zgrabny i płynnie prowadzi do podjętego tematu badawczego.

Cele badania

Celem pracy było określenie przydatności nieinwazyjnego pomiaru rzutu serca urządzeniem w optymalizacji opóźnienia przedsionkowo-komorowego u pacjentów z implantowanymi przedsionkowo-komorowymi układami stymulującymi serce. Cel pracy został jasno sformułowany i ma znaczenie kliniczne. Należy podkreślić, że wciąż

zidentyfikowano obiektywne metody o udokumentowanej efektywności, które pozwalałyby wskazać optymalne opóźnienie przedsionkowo-komorowe u chorych ze stymulacją serca.

Założono pięć celów szczegółowych pracy, którymi były:

1. Ocena wpływu wartości programowanego opóźnienia przedsionkowo-komorowego na parametry hemodynamiczne w tym przede wszystkim wskaźnik sercowy.
2. Ewaluacja zależności między trybem stymulacji (stymulacja komorowa vs przedsionkowo-komorowa) a zmiennością wskaźnika sercowego.
3. Określenie wpływu obciążeń klinicznych, stosowanej z ich powodu farmakoterapii oraz zmiennych takich jak wiek, masa ciała i płeć na wartość wskaźnika sercowego.
4. Próba optymalizacji ustawień urządzeń do elektroterapii poprzez wyznaczenie opóźnienia przedsionkowo-komorowego zapewniającego najlepsze parametry hemodynamiczne ustroju.
5. Ocena możliwości użycia nieinwazyjnego pomiaru rzutu serca u pacjentów z bezelektrodowym stymulatorem serca z funkcją synchronizacji mechanicznej czynności przedsionka i komory.

Metody, badana grupa oraz uzyskane wyniki

Praca badawcza przedstawiona w rozprawie doktorskiej jest **prospektywnym jednoosobowym badaniem obserwacyjno-interwencyjnym**, zrealizowanym w Pracowni Telemedycyny i Kontroli Urządzeń Implantowanych Serca Kliniki Kardiologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego i przeprowadzonym u 76 u Pacjentów (42K, 34 M), w średnim wieku $77,98 \pm 10,28$ lat, z implantowanymi klasycznymi dwujamowymi układami stymulującymi, z wyjątkiem jednej osoby z bezelektrodowym stymulatorem typu AV

Kryteria włączenia do badania były: 1) implantowany dwujamowy układ stymulujący serce, 2) potwierdzone prawidłowe funkcjonowanie układu, 3) rytm zatokowy w trakcie pomiarów, 4) wiek ≥ 18 lat; 5) wyrażona zgoda na udział w pomiarach i badaniu; a wyłączenia: 1) implantowane urządzenie marki innej niż Biotronik, 2) urządzenia dysfunkcyjne (np. stwierdzone uszkodzenie elektrody), 3) utrwalone/przetrwale migotanie przedsionków (lub napad migotania przedsionków stwierdzany w trakcie kontroli urządzenia), 4) liczna ekstrasystolia nadkomorowa/komorowa w trakcie kontroli urządzenia, 5) wiek ≤ 18 roku życia, 6) brak świadomej zgody na udział w pomiarach.

W swojej dysertacji Autorka oceniała parametry hemodynamiczne rzutu serca przy kolejnych wartościach opóźnienia przedsionkowo-komorowego. Pomiary zostały przeprowadzone z użyciem programatora firmy Biotronik oraz monitora do ciągłego nieinwazyjnego pomiaru ciśnienia tętniczego i rzutu serca (Monitor CNAP). Monitorowano tętniczego oraz czujnik pomiarowy na dwa palce - wskazujący oraz środkowy ręki lewej. Z użyciem programatora zmieniano ustawienia stymulatora serca i obserwowano na monitorze CNAP zmiany parametrów hemodynamicznych i je

rejestrowano. Zmian w ustawieniach stymulacji dokonywano według określonego schematu Pomiarów i ich interpretacji Doktorantka dokonywała samodzielnie.

W analizie statystycznej zmienne kategoryczne przedstawiono w postaci liczb i odsetków. Dla zmiennych ciągłych podano wartości średnie z odchyleniem standardowym. Użyto test Shapiro-Wilka, sparowane testy t-Studenta oraz korektę Bonferroniego. Analiza wariancji MANOVA została zastosowana w celu określenia efektu interakcji w podgrupach. Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu oprogramowania SAS (wersja 9.4). Metody analizy statystycznej zostały dobrane adekwatnie do potrzeb badawczych.

Praca spełnia wymogi bioetyczne – w pkt 8.1. załączono odpis zgody (a raczej oświadczenia) Komisji Bioetycznej AKBE/310/2019, odnośnie prowadzenia badania.

Rozdział „Wyniki” opisuje szczegółowo dokumentację przeprowadzonego wg protokołu badania i opisuje najważniejsze charakterystyki demograficzne i kliniczne badanej grupy. Wykazano, że zarówno krótkie (<80 ms) jak i długie (>300 ms) opóźnienia przedsionkowo-komorowe wiążą się z obniżeniem wskaźnika sercowego, czyli pogarszają hemodynamiczne parametry pracy serca. Wskaźnik sercowy wzrastał wraz ze wzrostem czynności serca jedynie do częstości 120/min. Nie obserwowano trendu redukcji wskaźnika sercowego w wyniku stymulacji komorowej, natomiast była to krótkotrwała obserwacja, jako że parametry stymulacji modyfikowano jedynie na czas badania rzutu serca.

Dyskusja

Dyskusja przeprowadzona została w sposób wnikliwy i merytoryczny. Postawione tezy zostały zwięźle omówione w oparciu o 68 pozycji piśmiennictwa, w większości dobrze dobrane.

Wnioski

Na podstawie uzyskanych wyników Doktorantka sformułowała wnioski, które podaje (cytuje) poniżej:

1. Podczas stymulacji przedsionkowo-komorowej wskaźnik sercowy rośnie wraz ze wzrostem częstości stymulacji do 120 uderzeń/minutę.
2. Nie wykazano by jednojamowa stymulacja komorowa była istotnie gorsza od czynności serca przy własnym przewodnictwie AV.
3. Stymulacja dwujamowa z programowanym krótkim AVD (20-80ms) jest istotnie gorsza.
4. W odniesieniu do stymulatorów MICRA AV stwierdzono niekorzystny wpływ wydłużenia parametru Am-Vp na wskaźnik sercowy. Jednocześnie wzrost częstości pracy serca zarówno podczas stymulacji w trybie VVI jak i VDD poprawiał wskaźnik sercowy.

Przedstawione wnioski są formalnie poprawne, odpowiadają postawionym celom badawczym i mają swoje uzasadnienie w uzyskanych wynikach. Należy podkreślić, że

Autorka nie dążyła do większej liczby wniosków, co bardzo dobrze świadczy o wyważonych proporcjach i krytycznym podejściu do rezultatów pracy.

Z punktu widzenia czytelności przekazu płynącego z wniosków (które są formą esencjonalnego podsumowania wyników), powinny być one sformułowane jak najprecyzyjniej, z unikaniem skrótów. Wniosek nr 3 wydaje się zatem trochę urwany i zawieszony w próżni (...*jest istotnie gorsza.*). Wniosek nr 4 jest się natomiast nadmiernie rozbudowany i radykalny w oparciu o tylko jeden przypadek [*stymulatorów(?)*]

Ocena redakcyjna i pomniejsze uwagi merytoryczne

Praca ma układ typowy, jest zwięzła i nie zawiera zbędnych treści: liczy 60 stron; w tym zawiera 2 tabel i 13 rycin. Zamieszczono wykaz stosowanych skrótów, wykaz tabel i wykaz rycin. Praca zawiera streszczenie w języku polskim oraz streszczenie w języku angielskim (*English Summary*), które w sposób poprawny podsumowują najważniejsze tezy, wyniki i wnioski pracy. Na podkreślenie zasługuje bardzo staranna edycja pracy. Uważam też, że objętość rozprawy przekraczająca tylko nieznacznie objętość obszernego manuskryptu pracy oryginalnej, bardzo służy odbiorowi pracy i jego najważniejszych tez

Poniżej załączam swoje uwagi redakcyjne i pomniejsze uwagi merytoryczne:

1. Tytuł pracy z logicznego punktu widzenia powinien zawierać odwrócenie zależności czyli *Ocena zależności pomiędzy parametrami pracy implantowanego układu do elektroterapii serca a rzutem serca*. Dodatkowo warto byłoby sprecyzować badany parametr i w jakiej sytuacji klinicznej czyli np. „*Ocena ostrej zależności (efektu) [...] pomiędzy sprzężeniem A-V w dwujamowych układach stymulujących a [...] ocenianym przy użyciu CNAP*”
2. Piśmiennictwo dobrze odzwierciedla nurty badawcze na przestrzeni lat; odwołuje się również do najnowszych publikacji. Zacytowano liczne prace polskich Autorów co jest eleganckie w odniesieniu do rodzimego środowiska. Mam wątpliwości czy w rozprawie naukowej należy powoływać się na nieindeksowane prace pogładowe ale nie jest to żaden zarzut formalny; jest to dopuszczalne i może być uzasadnione.
3. Opis przypadku z zastosowaniem stymulatora bezelektrodowego typu AV ożywia i unowocześnia prace ale trudno się nie zgodzić z wrażeniem, że wyraźnie wyłamuje się z charakterystyki grupy badanej i pogłębia jej niejednorodność.
4. Po podaniu producenta(-ów) i typu używanego w badaniu sprzętu, należy unikać nazw własnych jako potocznego określenia typu stymulatora.
5. Znalazłem kilka literówek, błędów gramatycznych i błędów typu „o jedno kliknięcie za dużo” – *nihil novi*, typowe problemy.

Podane wyżej uwagi nie wpłyną już na zmianę formy pracy i **nie wymagają pisemnego ani ustnego odniesienia się Doktorantki**. Chciałbym aby zostały przyjęte do wiadomości i rozważone; mogą być bowiem przydatne w przyszłości, przy planowaniu

następnych projektów, publikacji wyników rozprawy doktorskiej i innych badań Doktorantki.

Pytania i uwagi do Doktorantki

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską lek. Patrycji Stępnia, mam do Koleżanki następujące pytania i komentarze:

1. Dlaczego układy inne niż f-my Biotronik stanowiły kryterium wyłączenia z badania? Programowanie odstępu A-V ma charakter „ponad firmowy”
2. Czy w kroku 1 metody badania określano CI u chorych nie-stymulatorozależnych, ale z blokiem wysokiego stopnia. Jeśli tak – jak to wpływało na CI?
3. Jak napisano w opisie kroku 3 metody badania [...] *pomiary podczas stymulacji dwujamowej wykonywano skracając stopniowo odstęp Ap-Vp (trzykrotnie o 10 ms, a następnie co 20 ms do najniższej możliwej wartości)*. Od jakiej wartości A-V zaczynano pomiar? Należy się domyślać że od 340 ms, ale czy cała badana grupa (w tym chorzy z SSS) przy długich sprzężeniach A-V miała Vp czy część demonstrowała własne pobudzenia komorowe? Czy zatem wyniki typu Ap-Vs też brano pod uwagę przy pomiarze CI czy odrzucano?
4. Czy na podstawie uzyskanych wyników wnioszek, że stymulacja ze sprzężeniem A-V 340 ms jest równie zła, a nawet gorsza od sprzężeń A-V 20-80 ms byłby uzasadniony? Jeśli tak - czy u wszystkich czy u wybranych chorych?
5. Nigdzie (z wyjątkiem ryciny 10: rytm własny vs VVI) nie znalazłem wyników CI dla własnej czynności serca, które byłyby bardzo ważne. Czy można prosić o ich przedstawienie i porównawcze zestawienie np. jak na rycinie 7; z kolejnymi badanymi odstępami A-V.
6. Pewien oczywisty niepokój kliniczny budzi wynik i wniosek nr 2: *Nie wykazano by jednojamowa stymulacja komorowa była istotnie gorsza od czynności serca przy własnym przewodnictwie AV* – czy mogę prosić o jego krótkie, krytyczne omówienie.
7. Jak Doktorantka sformułowałaby **jedno najważniejsze zalecenie**, które mogłaby przekazać na podstawie swojej pracy Koleżankom i Kolegom pracującym na co dzień w pracowniach kontroli urządzeń.

Ograniczenia, atuty i implikacje pracy

Głównymi ograniczeniami pracy są:

1. ocena hemodynamiki pacjenta wyłącznie w czasie kontroli, w stanie spoczynku (bez uwzględnienia np. zmiany pozycji ciała lub wysiłku)
2. brak obserwacji średnio- i długoterminowej, w tym wydolności wysiłkowej i innych parametrów istotnych klinicznie u pacjentów po zmianach zaprogramowanego opóźnienia przedsionkowo-komorowego.

3. niejednorodność grupy badanej w odniesieniu do podstawowego rodzaju bradyarytmii (niewydolność automatyzmu, blok p-k), co wpływa na zasadność stymulacji komorowej i oczekiwane odsetki Vp.

Doktorantka prawidłowo zinterpretowała zasadnicze ograniczenia pracy (Rozdział 5.4. *Ograniczenia pracy*). Należy docenić krytyczny i przedyskutowany wgląd autorki w powyższe ograniczenia. Szczególnie wskazanym byłoby rozszerzenie analizy o zależności między zaprogramowanym opóźnieniem przedsionkowo-komorowym, a wydolnością wysiłkową pacjentów w dłuższej obserwacji.

Zasadne byłoby również rozszerzenie grupy badanej o szerszą populację chorych z układem stymulującym bezelektrodowym oraz pacjentów z układami do terapii resynchronizującej serca (w tym HOT- lub LOT-CRT). Szczególnie w tych ostatnich grupach szczegółowe obserwacje zależności między opóźnieniem przedsionkowo-komorowym a opóźnieniem międzykomorowym w kontekście poszukiwania czynników wpływających na odsetek chorych pozytywnie odpowiadających na terapię byłyby ważne.

Praca ma na tle piśmiennictwa charakter przyczynkowy, ale w mojej ocenie wyniki – nawet z uwzględnieniem ograniczeń – są bardzo inspirujące. Wskazują ważne kierunki badawcze, co jest moim zdaniem główną **implikacją kliniczną rozprawy doktorskiej**. Zadaniem Doktorantki powinno być dalsze pogłębienie analiz zebranego materiału i kontynuacja badań, co jest kluczowe w kontekście dalszych publikacji wyników w indeksowanych czasopismach naukowych.

Podsumowując rozprawa doktorska lek. Patrycji Stępniaś dotyczy istotnego klinicznie i wciąż niedocenianego zagadnienia. Praca została przygotowana z zachowaniem obowiązujących standardów: jest samodzielną prospektywną pracą obserwacyjno-interwencyjną wg. zaproponowanego protokołu i stanowi wkład w dziedzinę badań. Uzupełnieniem pracy doktorskiej jest artykuł, w którym autorka przedstawiła stosowaną w badaniu metodę na tle innych metod diagnostyki nieinwazyjnej rzutu serca, opublikowany w recenzowanym czasopiśmie [Stępniaś P, Cacko A, Kołodzińska A, Grabowski M. *Non-invasive methods of cardiac output measurement and their importance in everyday clinical practice: the current state of knowledge. Nieinwazyjne metody pomiaru rzutu serca i ich znaczenie w codziennej praktyce klinicznej – aktualny stan wiedzy. Folia Cardiologica. Tom 16, Nr 4 (2021)*]

W moim przekonaniu Doktorantka wykazała się umiejętnością planowania i prowadzenia pracy badawczej na wymaganym poziomie, poprawnego doboru technik badawczych i wyciągania wniosków na podstawie uzyskanych wyników badań.

Podsumowanie - wniosek końcowy

Rozprawa doktorska lekarz Patrycji Stępniaś *Ocena zależności pomiędzy rzutem serca a parametrami pracy implantowanego układu do elektroterapii serca* spełnia kryteria stawiane dysertacjom naukowym na stopień doktora na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668) - praca jest monografią, która:

1. zawiera poprawne warsztatowo przeprowadzenie badania założonego problemu naukowego, jego opracowanie i krytyczną analizę
2. potwierdza umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy badawczej,
3. dowodzi ogólnej wiedzy teoretycznej Doktorantki w zakresie tematu pracy.

Mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lekarz Patrycji Stępniaś do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

z wyrazami szacunku,

Warszawa, 2023-01-17

[Signature]