

Zabrze, 26 I 2023

Prof. dr hab. n. med. Radosław Lenarczyk

e-mail: rlenarczyk@sum.edu.pl

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarz
Patrycji Stępniaak pt.: „Ocena zależności pomiędzy rzutem serca
a parametrami pracy implantowanego układu do elektroterapii serca”**

Przełom XX i XXI wieku to okres gwałtownego rozwoju elektrostymulacji serca. Wynika on po pierwsze z powstającej w tempie logarytmicznym wiedzy, dotyczącej mechanizmów stymulacji serca, metod jej optymalizacji, potencjalnych działań niepożądanych, a także możliwości jej zastosowania w nowych grupach pacjentów. Prowadzi to do stopniowego poszerzania wskazań do jej zastosowania. Po drugie, szybki rozwój technologii wiedzy do miniaturyzacji urządzeń, udoskonalenia materiałów z których są one zbudowane, a rozwój nauk informatycznych daje nowe możliwości programowania funkcji terapeutycznych, czy diagnostycznych. Urządzenia stają się coraz mniejsze, coraz doskonalsze i coraz bardziej programowalne.

Rozwój metody i poszerzanie wskazań do jej stosowania wiedzie nieuchronnie do wzrost liczby wszczepianych urządzeń. Liczba wszczepionych rozruszników w przeliczeniu na milion mieszkańców w Unii Europejskiej wzrasta o 20% pomiędzy 2007 a 2016 rokiem (z 619 do 742); w Polsce w 2020 roku wszczepia się 750 stymulatorów na milion mieszkańców (czyli ok 30 tysięcy rocznie) i ocenia się że obecnie ponad pół miliona Polaków ma kardiologiczne urządzenie wszczepialne.

Coraz większej liczbie wszczepionych urządzeń, oraz coraz dłuższemu okresowi obserwacji, muszą niestety towarzyszyć pytania o potencjalnie niekorzystne efekty posiadania urządzenia wszczepialnego oraz stymulacji *per se*. Abstrahując od krótkoterminowych a zwłaszcza długoterminowych powikłań infekcyjnych, czy mechanicznych (jak złamanie elektrody czy przerwanie ciągłości jej osłonki), związanych przede wszystkim z obecnością elektrod wewnątrznaczyniowych, istnieje również problem wpływu stymulacji na wskaźniki hemodynamiczne pracy serca. Już we wczesnych latach stymulacji podnoszono problem zależności wydajności hemodynamicznej od parametrów stymulacji. Z tych pionierskich czasów czasu pochodzą np. prace dowodzące np. iż obecność zależności częstości stymulacji

od ruchu pacjenta (tzw. rate-response) ma większe znaczenie niż obecność synchronii przedsionkowo-komorowej. Ale stymulacja to nie tylko ostre lub podostre efekty hemodynamiczne; w latach 80-tych i wczesnych 90-tych publikacje z obserwacjami pacjentów, w tym dzieci, które były poddawane długoletniej stymulacji prawej komory dowiodły, że stymulacja taka nie jest pozbawiona niekorzystnych następstw i że po 10 latach stymulacji u co dziesiątego pacjenta powoduje ona niekorzystną przebudowę serca i spadek kurczliwości lewej komory. Ukuto dla tego zjawiska nazwę kardiomiopatii indukowanej stymulacją (pacing-induced cardiomyopathy) a jej odkrycie miało implikacje dla zastąpienia stymulacji dwujamowej stymulacją resynchronizującą w późniejszych wytycznych towarzystw kardiologicznych. Nadal jednak optymalne dla hemodynamiki serca, ale także dla odległego braku przebudowy wartości parametrów stymulacji serca pozostają nie do końca poznany problem.

W świetle powyższego należy uznać, że poddana mi do oceny rozprawa doskonale wpisuje się w aktualny trend badawczy, a temat badania jest ważny nie tylko z naukowego, ale i klinicznego punktu widzenia.

Praca ma typowy układ. We wstępie Doktorantka przedstawia najważniejsze dane dotyczące znaczenia opóźnienia przedsionkowo-komorowego i jego optymalizacji, budowę układu bodźcotwórczo – bodźcoprzewodzącego, omawia zaburzenia automatyzmu i przewodnictwa, wskazania do stymulacji serca i epidemiologię chorób prowadzących do implantacji stymulatorów, w końcu krótko charakteryzuje determinanty rzutu serca i opisuje metody jego pomiaru. Ta część pracy jest napisana poprawnie i dobrze wprowadza w dalsze części rozprawy.

Doktorantka postawiła w pracy sformułowane następująco cele:

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 metody u pacjentów z bezelektrodowymi stymulatorami Micra AV (optymalizacja ustawień opóźnienia mechanicznej czynności przedsionka).

Badanie miało charakter prospektywny, a na jego wykonanie uzyskano zgodę lokalnej komisji bioetycznej. Grupę badaną stanowiło 76 dorosłych pacjentów (34 mężczyzn i 42 kobiety) z implantowanymi dwujamowymi układami stymulującymi serce firmy Biotronik, rytmem zatokowym w trakcie badania, którzy pozostawali pod opieką Pracowni Telemedycyny i Kontroli Urządzeń Implantowanych Serca przy I Klinice Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2019-2020. U badanych wykonywano pomiary rzutu serca metodą nieinwazyjną (monitor CNAP) w trakcie rytmu kardiotopowego (bez stymulacji), podczas stymulacji VVI a następnie podczas dwóch protokołów stymulacji DDD: ze skracanym opóźnieniem przedsionkowo-komorowym (AV) ze stałą częstością stymulacji, oraz ze wzrastającą częstością stymulacji, przy stałym odstępie AV. Liczebność grup jest wystarczająca do przeprowadzenia założonych analiz, ale metodyka badania została opisana nieco zbyt oszczędnie. Metody statystyczne dobrano prawidłowo.

Wyniki pracy Doktorantka przedstawiła w sposób czytelny, posilując się 1 tabelą i 8 rycinami; 5 dodatkowych rycin obrazuje budowę układu bodźcprzewodzącego, liczbę stymulatorów implantowanych w Europie, tryby stymulacji w zależności od sytuacji klinicznej, krzywą Franka-Starlinga oraz metodykę badań. Dodatkowa tabela opisuje dostępne metody pomiaru rzutu serca.

Doktorantka stwierdza, że zarówno długie ($>300\text{ms}$) jak i krótkie ($<80\text{ms}$) opóźnienie AV niekorzystnie wpływa na indeksowaną pojemność minutową serca. Stwierdza ponadto, iż podczas zwiększania częstości akcji serca przy stałym zaprogramowanym opóźnieniu przedsionkowo-komorowym, wskaźnik sercowy rośnie wraz ze wzrostem czynności serca do wartości 120/min, natomiast po dalszym zwiększeniu HR do 130/min, utrzymuje się na stałym poziomie. Uzyskane przez Doktorantkę wyniki wskazują, że нефизиologiczna stymulacja komorowa nie jest istotnie gorsza od czynności własnej serca. W przypadku pomiarów u pacjentki z implantowanym stymulatorem Micra AV, Doktorantka stwierdza, że wydłużenie parametru Am-Vp niekorzystnie wpływa na wskaźnik sercowy; jednocześnie, zarówno w stymulacji VVI, jak i VDD, przyspieszenie częstości rytmu serca powoduje wzrost wskaźnika sercowego.

Doktorantka wnioskuje, że:

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.

W dyskusji Doktorantka w sposób ciekawy omawia uzyskane wyniki w kontekście danych publikowanych wcześniej, przywołując 68 pozycji, w większości aktualnego piśmiennictwa. Rozdział ma istotną wartość dydaktyczną.

Ograniczenia pracy

Praca nie ma istotnych ograniczeń. Z obowiązku recenzenta pragnę jedynie zwrócić uwagę na kilka drobnych kwestii:

1. Pierwszy wniosek w abstrakcie nie do końca odpowiada na postawione cele – należałoby zrehabilitować np. cel trzeci, aby go uwzględnić
2. We wniosku trzecim brak komparatora – od czego jest gorsza stymulacja z krótkim (20-80sek) zaprogramowanym opóźnieniem przedsionkowo-komorowym?
3. W bloku przewodzenia przedsionkowo-komorowego typu periodyki Wenckebacha nie skracają się odstępy P-P (te pozostają relatywnie stałe) ale odstępy R-R; nie ulega też „wypadnięciu” załamek P, ale zespół QRS – opisane przez Doktorantkę cechy pasują raczej do bloku zatokowo-predsionkowego typu periodyki Wenckebacha
4. Podobnie w bloku przedsionkowo-komorowym 2 stopnia typu Mobitz II – nie dochodzi „wypadnięcia” załamek P, ale zespołów QRS
5. SVR tłumaczone jest zwykle jako „systemowy opór naczyniowy”
6. W rozdziale „Założenia i cele pracy” podane są nieco inne cele niż w abstrakcie, gdzie pominięto też ostatni cel; w abstrakcie podano też ponadto nieco inne wnioski, niż w tekście pracy.
7. W opisie metodyki badania brakuje nieco szczegółowszych danych pozwalających powtórzyć eksperyment z pomiarem rzutu przy różnych protokołach stymulacji, np.

ile czasu trwał każdy cykl stymulacji? Czy stymulowano wystarczająco długo, aby osiągnąć stan równowagi (steady state)? Czy stosowano przerwy pomiędzy cyklami i ile trwały? Czy odczytów wartości rzutu i przeprogramowania dokonywał ten sam badający? Czy kilku? Jeśli kilku – czy odczytujący rzut był zaślepiiony, nie mając świadomości o trybie stymulacji, redukując tym ryzyko stronniczości (*bias*). W jakiej pozycji znajdował się pacjent podczas badania rzutu?

8. To pytanie wynika raczej z ciekawości recenzenta (i wartościowe byłoby umieszczenie takiej informacji w wynikach). Po jakim czasie od zmiany trybu/częstości stymulacji/opóźnienia AV zmieniał się wskaźnik sercowy? Czy to były sekundy? Minuty?
9. Oceniając zależność rzutu od opóźnienia AV, ale także od częstości rytmu czy porównując rzut przy stymulacji versus własnym rytmie – Doktorantka nie podała jakichkolwiek wskaźników świadczących o istotności statystycznej. O istotności (lub nie) wnioskujemy na podstawie sformułowań w tekście „Wykres pokazuje, że nie ma w tym przypadku jednoznacznego trendu.” Czy to sformułowanie oznacza nieistotne P dla trendu? Z drugiej strony, Doktorantka pisze dalej „aczkolwiek zarówno długie (>300ms) jak i krótkie (<80ms) AVD niekorzystnie wpływa na indeksowaną pojemność minutową serca”. Czyli stwierdza wyższy rzut dla jakiegoś zakresu opóźnienia AV. Z pracy nie wynika z jakim poziomem istotności.
10. Czy nie lepiej byłoby - oceniając zależność rzutu od opóźnienia AV – podzielić opóźnienie na 3 grupy: krótki (np. <80ms), średni (np. >80 and < 220) i długi odstęp AV (>220ms)? Rzut w zakresie wartości opóźnienia 270-300ms wydaje się wyższy niż dla innych opóźnień, zwłaszcza dla bardzo krótkich.
11. U pacjentki ze stymulatorem bezelektrodowym zastosowano nieco inny protokół niż u pacjentów ze standardowymi stymulatorami (stymulacja VDD a nie DDD). Z tego względu, jak i z faktu, że trudno wyciągać jakiekolwiek wnioski opierając się na pojedynczym pacjencie, wyłączyłbym tą chorą z analizy i zanalizował tylko stymulatory bezelektrodowe po zgromadzeniu danych od większej liczby chorych.
12. W pierwszym zdaniu dyskusji Doktorantka stwierdza „Optymalizacja opóźnienia AV jest najważniejszym sposobem kontroli hemodynamicznej u pacjentów z dwujamowym układem stymulującym.” A z drugiej strony – Doktorantka nie zauważa istotnego trendu w zależności rzutu serca od opóźnienia AV (powyżej). Natomiast stwierdza wzrost rzutu zależny od częstości stymulowanego rytmu.

13. Doktorantka nie ustrzegła się pojedynczych potknięć językowych i przejęzyczeń (np. „stymulatory ołowiane” na str. 25)

Przedstawione uwagi są w większości jedynie sugestiami do rozważenia przy opracowywaniu materiału do publikacji, w niczym nie umniejszając, w mojej ocenie wysokiej wartości pracy. Niniejsza rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (Dz. U. 2018 poz. 1668). Dlatego też zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, o dopuszczenie lek. med. Patrycji Stępniać do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku

Prof. dr hab. n. med. Radosław Lenarczyk

Śląski Uniwersytet Medyczny

Wydział Nauk Medycznych w Zabrze

Katedra Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii, Oddział Kliniczny Kardiologii