

Dr hab. n. med. Radosław Lenarczyk

e-mail: radle@poczta.onet.pl

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarza Leszka Chęcińskiego pt.: „Funkcja lewej komory i czynniki sprzyjające migotaniu przedsionków w chorobie węzła zatokowego po pierwotnej implantacji stymulatora komorowego i rozszerzeniu układu do stymulacji dwujamowej”

Przez wiele lat od czasu implantacji pierwszego kardiostymulatora na świecie (dokonanego przez zespół szwedzki w 1958 roku), stałą stymulację serca uważano tylko i wyłącznie za dobrodziejstwo, uwalniające chorych od uciążliwych objawów (w przypadku zespołu chorego węzła zatokowego), lub nawet chroniące przed nagłym zgonem (w przypadku zaburzeń przewodnictwa przedsionkowo-komorowego). Pierwsze dane dotyczące niekorzystnych klinicznych następstw asynchronicznej w stosunku do rytmu przedsionków stymulacji komory zaczęły pojawiać się dopiero na początku lat 90-tych ubiegłego wieku. Od tego czasu za fizjologiczną poczęto uważać stymulację dwujamową, przedsionkowo-komorową. Początek XXI wieku zaowocował jednak publikacjami wskazującymi, że nawet sprzężona z aktywnością prawego przedsionka stymulacja prawej komory jest niekorzystna. Szereg badań, w tym cytowane przed Doktoranta badanie DANPACE, badanie DAVID, oraz wiele innych dowiodło jednoznacznie, że ten typ stymulacji predysponuje do migotania przedsionków, epizodów zatorowych ośrodkowego układu nerwowego, złośliwych arytmii komorowych, rozwoju (lub zaostrzenia) niewydolności serca, a w końcu zwiększa śmiertelność. Wiedza ta zapoczątkowała trwający do dzisiaj trend polegający na jak największym ograniczaniu stymulacji prawej komory, a za najbardziej fizjologiczny tryb stymulacji zaczęto przyjmować stymulację dotyczącą jedynie przedsionka.

Nasza wiedza nad następstwami różnych typów stymulacji jest jednak daleka od kompletnego obrazu. Od stosunkowo niedawna pojawiają się doniesienia sugerujące, że nawet sama stymulacja prawego przedsionka (uważana dotychczas za optymalną metodę) predysponuje do migotania przedsionków. Opublikowane w 2014 roku wyniki badania ANSWER (porównującego standardową stymulację dwujamową ze stymulacją w trybie „bezpiecznym przedsionkowym”, ograniczającą stymulację komory prawej), pomimo ograniczenia stymulacji prawej komory w grupie z trybem „bezpiecznym”, nie wykazały jego przewagi pod względem częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca, migotania przedsionków lub kardiowersji. Co więcej, wraz z pojawieniem się stymulacji trójjamowej (resynchronizującej), nasze pojęcie stymulacja „fizjologicznej” musiało ulec kolejnej rewizji. Obecnie znajdujemy się na etapie rozkwitu terapii resynchronizującej, jednak prawdopodobnie tylko kwestią czasu (i kolejnych badań) jest stwierdzenie niekorzystnych (lub co najmniej nieoptymalnych) następstw stymulacji lewej komory i rozwój kolejnego, nowego sposobu stymulacji serca. Próby takie toczą się już dzisiaj (stymulacja wielopunktowa lewej komory, stymulacja endokardialna lewej komory i inne).

Poddana mi do recenzji praca jest bardzo ciekawą próbą rozwiązania jednego z ważnych problemów dotyczących następstw różnych trybów symulacji serca. Próbuje ona bowiem odpowiedzieć na pytanie, czy po wielu latach od zaprzestania „niefizjologicznej”, niezależnej od rytmu przedsionków stymulacji prawokomorowej, w sercu wciąż można stwierdzić jej niekorzystne następstwa. Podjęty temat badawczy jest aktualny, ważny z poznawczego punktu widzenia, a uzyskane wyniki mogą mieć wartość praktyczną.

Praca ma typowy układ. Jest napisana poprawną stylistycznie, elegancką polszczyzną. We wstępie Doktorant przedstawia między innymi najważniejsze dane dotyczące anatomii węzła zatokowego, w bardzo ciekawy sposób streszcza historię elektrostymulacji serca, omawia zespół chorego węzła zatokowego oraz poszczególne tryby stymulacji serca, z zaznaczeniem ich potencjalnych korzyści i niedomóg. Następnie Doktorant koncentruje się na biochemicznych markerach włóknienia serca i dysfunkcji skurczowej oraz rozkurczowej, kończąc wstęp rozdziałem dotyczącym wskazań do stałej stymulacji. Ta część dysertacji, w mojej ocenie, jest bardzo dobrze napisana, wskazuje na wysoką wiedzę Doktoranta z tego zakresu, posiadając ponadto duże walory dydaktyczne. Ze szczególnym zainteresowaniem przeczytałem podrozdziały omawiające zespół stymulatorowy oraz biochemiczne markery włóknienia serca – każdy z tych podrozdziałów stanowi zacytn bardzo ciekawej i wyczerpującej temat pracy poglądowej. Wstęp dobrze wprowadza do dalszych części pracy i jasno uzasadnia celowość podjętych badań.

Zasadniczym celem pracy było określenie związku pomiędzy stosowaną uprzednio stymulacją asynchroniczną (VVI) prawej komory a ocenianymi echokardiograficznie wymiarami i wskaźnikami funkcji lewej komory, biochemicznymi markerami włóknienia i dysfunkcji serca oraz występowaniem migotania przedsionków u pacjentów z chorobą węzła zatokowego. Doktorant określił cele szczegółowe następująco:

1. Ocena echokardiograficznych wskaźników funkcji lewej komory serca u pacjentów z chorobą węzła zatokowego po pierwotnej implantacji stymulatora komorowego, a następnie rozszerzeniu układu do stymulacji dwujamowej.
2. Ocena funkcji wydzielniczej mięśnia sercowego poprzez pomiar stężenia NT-proBNP u pacjentów z dysfunkcją węzła zatokowego w grupie pacjentów poddanych pierwotnie implantacji układu stymulującego prawą komorę, a następnie rozszerzonego do układu dwujamowego.
3. Ocena wpływu stężeń PINP i PIIINP biorących udział w procesie włóknienia mięśnia serca na zaburzenia funkcji rozkurczowej lewej komory.
4. Wyodrębnienie czynników ryzyka mających wpływ na występowanie utrwalonego migotania przedsionków w aspekcie stymulacji serca, zwiększonego włóknienia mięśnia sercowego oraz niekorzystnych następstw w strukturze i funkcji miokardium.

Przedstawiona mi do recenzji praca to retrospektywne, obserwacyjne badanie kliniczne z dwiema paralelnymi grupami – badaną i kontrolną. Grupę badaną stanowiło 61 chorych z chorobą węzła zatokowego i pierwotnie wszczepionym jednojamowym układem do stymulacji prawokomorowej, następnie rozszerzonym do układu DDD. Grupę kontrolną stanowiło 57 chorych z tą samą jednostką chorobową, u których pierwotnie implantowano układ do stymulacji dwujamowej. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę komisji

bioetycznej odpowiedniej dla miejsca prowadzenia badań. U wszystkich chorych z obydwu grup przeprowadzono badanie podmiotowe, przedmiotowe, badania laboratoryjne oraz badanie echokardiograficzne w okresie odległym. Spośród wyników badań laboratoryjnych, analizie poddano stężenie NT-proBNP, a także N-końcowego propeptydu prokolagenu typu I (PINP) i typu III (PIIINP). Spośród parametrów uzyskanych w badaniu echokardiograficznym, analizie poddano wymiary obydwu komór i przedsionków, wymiary przegrody i tylnej ściany lewej komory oraz wartość jej masy, funkcję skurczową obydwu komór, ciśnienie i czas akceleracji w tętnicy płucnej, parametry napływu przez zastawkę dwudzielną oraz uzyskane z pomocą tkankowej echokardiografii Dopplera inne parametry oceniające dysfunkcję rozkurczową lewej komory. Posiłkując się metodą drzewa klasyfikacyjnego obserwacji statystycznych podjęto próbę identyfikacji czynników mających wpływ na występowanie utrwalonego migotania przedsionków w analizowanej próbie chorych.

Liczebność badanych grup nie jest zbyt duża, wystarcza jednak do przeprowadzenia zaplanowanych analiz. Metodyka badania została zaprojektowana odpowiednio do założonych celów i jest przedstawiona wystarczająco szczegółowo, aby można ją było powtórzyć. Metody statystyczne zostały dobrane właściwie.

Wyniki pracy Doktorant przedstawił bardzo czytelnie, posiłkując się 14 tabelami i 37 rycinami. Doktorant stwierdza istotne skrócenie czasu deceleracji wczesnorozkurczowej fazy napływu mitralnego (jednego ze wskaźników dysfunkcji rozkurczowej) w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną, bez istotnych różnic pod względem pozostałych parametrów echokardiograficznych pomiędzy obydwoma grupami. Stwierdza on ponadto wyższe stężenie PINP w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej, bez istotnych różnic w zakresie PIIINP i NT-proBNP. Te same zależności są nadal obserwowane po ograniczeniu analizy jedynie do pacjentów o podobnym czasie stymulacji. Ponadto stwierdza on podobne proporcje chorych z utrwalonym migotaniem przedsionków w obydwu grupach. Niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia utrwalonego migotania przedsionków okazują się być większe pole powierzchni lewego przedsionka, niższa frakcja wyrzutowa lewej komory i obecność napadowego migotania przedsionków w wywiadzie. Analiza drzew klasyfikacyjnych wskazuje, że szansa na wystąpienie utrwalonego migotania przedsionków jest większa w podgrupach chorych z arytmia w wywiadzie, płci męskiej i z czasem stymulacji powyżej 101 miesięcy, oraz z wyższym odsetkiem stymulacji komorowej – przekraczającym 53%. Uzyskane wyniki wzbogacają naszą wiedzę w zakresie zmian w strukturze i funkcji serca spowodowanych długotrwałą stymulacją prawej komory. Oprócz niewątpliwie wysokiej wartości poznawczej, mają one też istotny aspekt praktyczny. Pozwalają bowiem śledzić zmiany funkcji rozkurczowej lewej komory oraz proces włóknienia stymulowanego przewlekłe serca. Pozwoli to być może w przyszłości lepiej określić najoptymalniejszy moment zmiany trybu stymulacji na inny (np. stymulację resynchronizującą) w przypadku rozpoczynającej się dysfunkcji rozkurczowej komory lewej, nie czekając na pogarszający rokowanie rozwój dysfunkcji skurczowej (jak czyni się obecnie).

Doktorant wnioskuje, że:

1. U pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego długotrwała komorowa stymulacja serca w sposób trwały upośledza funkcję rozkurczową lewej komory
2. Niefizjologiczny tor depolaryzacji mięśnia sercowego w przebiegu stymulacji komorowej ma wpływ na intensyfikację włóknienia miokardium w wyniku zwiększonej syntezy kolagenu typu I.

żargonem. Poprawnymi sformułowaniami są „antagonista receptora beta” lub „kanału wapniowego”.

3. Rozdział „Wstęp”, podrozdział „Historia stymulacji” – dla drugiego i trzeciego zdania podrozdziału brak jest odniesień źródłowych.
4. Wstęp, strona 21, w drugim zdaniu od dołu strony (przed nawiasem, po słowach „stopień nasilenia”) zabrakło słów „niewydolności serca”
5. Rozdział „Materiał i metodyka”, strona 43, brakuje nieco opisu metody, zgodnie z którą dobierano pacjentów do grupy kontrolnej (czy byli to pacjenci u których implantowano stymulatory DDD w podobnym okresie do rozszerzania stymulacji do dwujamowej w grupie badanej? Czy być może byli oni dobierani do grupy badanej pod względem podobnego wieku, płci, chorób współistniejących, *etc.* niezależnie od czasu implantacji?)
6. Rozdział „Materiał i metodyka”, Wynika to trochę z kontekstu wyników, ale brakuje wyraźnego zaznaczenia punktu czasowego w którym wykonywano badanie echokardiograficzne i laboratoryjne (PINP, NT-proBNP, *etc.*)
7. Rozdział „Materiał i metodyka”, strona 46, brakuje nieco informacji kto wykonywał badania echokardiograficzne i w jaki sposób – jeden badacz? Ta sama grupa badaczy, ale zawsze jeden u jednego chorego? Kilku badaczy niezależnie od siebie, jeśli tak – co w przypadku gdy ich pomiary różniły się istotnie? Czy badacze wiedzieli do której grupy należy pacjent?
8. Rozdział „Wyniki”, strona 82 – warto byłoby wyniki korelacji podane na tej stronie umieścić w tabeli, z uwzględnieniem wszystkich analiz korelacji, a nie tylko tych istotnych
9. Rozdział „Wnioski”, strona 99, wniosek 4 – wkradła się literówka – powinno być słowo „wystąpienia”, zamiast „wystąpienie”
10. Wykracza to poza ramy tej pracy, ale niezwykle ciekawa z mojego punktu widzenia byłaby analiza wykazująca, czy pacjenci z grupy badanej poddani rozszerzeniu układu stymulującego z powodu zespołu stymulatorowego mają bardziej nasilone cechy niewydolności rozkurczowej, lub wyższe stężenia PINP, niż pacjenci z grupy badanej, u których rozszerzano układ z powodu „rozwoju technologii” (bez cech zespołu stymulatorowego)

Przedstawione uwagi są co najwyżej sugestiami do rozważenia przy planowaniu kolejnych etapów badania i przy przygotowywaniu kolejnych publikacji. W niczym nie umniejszają one, w mojej ocenie, wysokiej wartości pracy. Doktorantowi należą się gratulacje za zaplanowanie badania, ale także ponadto za ogrom pracy potrzebny do uzyskania i analizy przedstawionych wyników. Rozprawa doktorska lek. med. Leszka Chęcińskiego pt. „Funkcja lewej komory i czynniki sprzyjające migotaniu przedsionków w chorobie węzła zatokowego po pierwotnej implantacji stymulatora komorowego i rozszerzeniu układu do stymulacji dwujamowej” spełnia w mojej ocenie z nadatkiem kryteria stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych, a określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule naukowym w zakresie sztuki i § 6.3 Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 3 października 2014 w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz postępowaniu o nadanie tytułu profesora (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późniejszymi zmianami.). Na tej podstawie przedstawiam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. med. Leszka Chęcińskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, ze względu na wagę poruszanego problemu, modelowe zaplanowanie i przeprowadzenie badania, sposób

3. Długotrwała stymulacja prawokomorową u osób z chorobą węzła zatokowego nie wpływa istotnie na wartości podstawowych parametrów echokardiograficznych, w szczególności na wielkość frakcji wyrzutowej oraz wymiar końcoworozkurczowy i końcowoskurczowy lewej komory, jeżeli wyjściowo parametry te są prawidłowe.
4. Najsilniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia utrwalonego migotania przedsionków podczas stymulacji dwujamowej jest napadowe migotanie przedsionków w przeszłości.
5. Wzrost ryzyka utrwalenia się migotania przedsionków zależny jest od morfologii i funkcji lewego serca oraz odsetka komorowej stymulacji serca.

Przedstawione przez lek. Leszka Chęcińskiego wnioski wynikają z uzyskanych przez niego wyników i odpowiadają na postawione uprzednio cele badawcze.

W dyskusji Doktorant dokonuje omówienia uzyskanych przez siebie wyników w kontekście danych uprzednio publikowanych, przywołując 160 pozycji właściwie dobrane i aktualnego piśmiennictwa. Rozdział w sposób krytyczny i wyczerpujący dyskutuje uzyskane wyniki, mając przy tym bardzo dużą wartość dydaktyczną. O dojrzałości i samokrytycyzmie naukowym Doktoranta niech zaświadcza też rozdział „Ograniczenia pracy”, w którym zauważa on i komentuje (zwykle niezależne od badacza) czynniki mogące mieć wpływ na uzyskane wyniki.

Oryginalność i nowatorstwo pracy

W piśmiennictwie znaleźć można wiele prac dotyczących niekorzystnych następstw jednojamowej stymulacji komorowej. Jednak koncepcja oceny dysfunkcji serca przetrwałej wiele lat po zaprzestaniu asynchronicznej stymulacji prawokomorowej i po rozszerzeniu układu do dwujamowego jest nowatorska. Oryginalną koncepcją Doktoranta jest też ocena echokardiograficznych wykładników dysfunkcji rozkurczowej lewej komory i biochemicznych markerów włóknienia, w kontekście stosowanej uprzednio asynchronicznej stymulacji prawokomorowej. Według mojej najlepszej wiedzy, tego typu analiza nie została dotychczas przeprowadzona. Zastosowanie nowoczesnych i znajdujących się obecnie w centrum uwagi metod oznaczenia markerów obrotu kolagenu dodatkowo świadczy o aktualności i nowatorstwie pracy.

Ograniczenia pracy

Praca nie ma istotnych ograniczeń.

Z obowiązku recenzenta pragnę zwrócić uwagę jedynie na kilka drobnych kwestii:

1. W rozdziale „Wstęp” na stronie 9 zawarte jest stwierdzenie, że impuls z węzła zatokowego przewodzi się do węzła przedsionkowo-komorowego przez 3 drogi międzywęzłowe. Sugeruje to obecność szlaków przewodzenia międzywęzłowego w przedsionku. Pragnę zauważyć, że badania histologiczne wykluczyły obecność wyspecjalizowanych komórek układu bodźcotwórczo-bodźcoprzewodzącego w tych regionach, a nieco szybsze przewodzenie impulsów w pewnych kierunkach wynika prawdopodobnie jedynie z bardziej równoległego ułożenia zwykłych włókien mięśnia przedsionków w tych obszarach.
2. Doktorant kilkakrotnie używa sformułowania „beta-bloker” lub „bloker kanału wapniowego”. Słowo „bloker” nie istnieje w języku polskim a powyższe określenia są

przedstawienia jego wyników i nowatorstwo koncepcji, wnioskuje o nadanie wyróżnienia tej rozprawie.

Zabrze, 22 I 2016

186493
dr hab. n. med. Radosław Lenczyk
specjalista chorób wewnętrznych
Kardiolog
tel. 502 42 461

Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu
KATEDRA KARDIOLOGII,
WRODZONYCH WAD SERCA I ELEKTROTERAPII
ODDZIAŁ KLINICZNY KARDIOLOGII SUM
41-800 Zabrze, ul. M. Curie-Skłodowskiej 9
tel. 32 271 34 14, fax 32 37 33 792