

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Dariusza Łuciuka
„Wpływ przewlekłej stymulacji oraz miejsce implantacji elektrody prawokomorowej na
funkcję prawej komory i zastawki trójdzielnej”

Stymulacja serca jest jedną z podstawowych metod leczenia bradyarytmii, a w dzisiejszych czasach także tachyarytmii. Pierwszy na świecie, wewnętrzny rozrusznik wszczepiono przezżylnie w 1958 roku w Sztokholmie, zaś kilka lat później w 1963 roku - w macierzystej klinice recenzenta w Gdańsku. Wielokierunkowy rozwój technik inwazyjnych przyczynił się do poszukiwania nowych, bardziej wyrafinowanych metod implantacji poza standardową do wierzchołka prawej komory. Wiadomo bowiem, że wsteczna aktywacja komory, która ma wówczas miejsce, nie stanowi dobrego prognostycznie czynnika. Dlatego podejmowano próby implantacji do drogi odpływu prawej komory, w okolicę przegrodową czy do pęczka Hisa. Brak jest jednak dokładnych danych dotyczących wartości takiego postępowania, a także występowania powikłań tak różnych implantacji. Nadto kwalifikacja chorych do danego typu zabiegu też nie została ostatecznie określona.

W świetle powyższego rozprawa doktorska Dariusza Łuciuka znacznie poszerza wiedzę dotyczącą wpływu stałej prawokomorowej stymulacji serca na funkcję prawej komory i czynność zastawki trójdzielnej. Doktorant wybrał sobie za główny cel echokardiograficzną ocenę miejsca implantacji elektrody w prawej komorze jak również jej wpływ na stopień niedomykalności zastawki trójdzielnej. Pewnym novum jest również ocena wpływu implantacji stymulatora na występowanie migotania przedsionków w przyszłości. Praca zawarta na 150 stronach maszynopisu, podzielona tradycyjnie na siedem rozdziałów jest uzupełniona o streszczenia w języku polskim i angielskim, wykaz użytych skrótów, spis tabel i rycin, a piśmiennictwo zawiera 168 pozycji, głównie anglojęzycznych.

Autor we *wstępie* w sposób rozbudowany (strony 12-54) wprowadza czytelnika do tematyki zagadnienia badawczego uwzględniając najnowsze osiągnięcia w badanej dziedzinie. W szczegółowy sposób opisuje patomechanizm niekorzystnego wpływu przewlekłej stymulacji serca od poziomu metabolizmu pojedynczych komórek miokardium, aż po dyssynchronię skurczu komór serca i zespół stymulatorowy. Doktorant z pieczołowitością opisuje różne metody terapii stałą stymulacją serca, poruszając zagadnienia między innymi optymalizacji czasu opóźnienia przewodzenia przedsionkowo-komorowego (wg najnowszej wiedzy z br. zbyt długiego), alternatywnych miejsc implantacji elektrody prawokomorowej (RVOT, RVS, DHBP, CRT, MSP). Szkoda, że w całym rozdziale nie znalazła się chociaż jedna rycina pokazująca alternatywne metody stymulacji, a nawet pochodzące z niej zapisy ekg. Cały jednak rozdział napisany jest żywo, interesująco i dowodzi znacznego odczytania Doktoranta jak również jego umiejętności przedstawienia zgromadzonej wiedzy.

W następnym rozdziale (*materiał i metodyka badań*) autor podaje, że przebadął grupę 75 pacjentów w wieku 60-90 lat zaimplantowanych z powodu objawowego bloku przedsionkowo-komorowego, zespołu chorego węzła zatokowego lub zespołu wazowagalnego. Grupę tą podzielił na badaną (39 chorych) z implantacją do drogi odpływu lub przegrody prawej komory i kontrolną (36 chorych) z implantacją dowierzchołkową. Przy okazji chciałbym zaznaczyć, że semantycznie prawa komora nie ma koniuszka w związku z tym implantacja jest dowierzchołkowa, a nie jak podaje Doktorant dokoniuszkowa. Bardzo istotne było również ustalenie odpowiednich kryteriów wyłączenia z badania. Doktorant oceniał dane demograficzne, dane z badania fizykalnego i z badania echokardiograficznego. Dobór odpowiednich parametrów echokardiograficznych uważam za właściwy i wystarczający do analizy w obydwu grupach. Również metody statystyczne nie budzą wątpliwości recenzenta.

W *wynikach* Autor przedstawił szczegółowo charakterystykę pacjentów leczonych za pomocą stałej stymulacji serca. Niestety grupy nie były do końca homogenne, a ich liczebność też ograniczona. Wynika to najpewniej z różnych technik i miejsc implantacji, co automatycznie zwiększa grupę standardową (wierzchołkową), a zmniejsza alternatywne. Grupy różniły się także pod względem obecności cukrzycy, hiperlipidemii, nikotynizmu i obciążającego wywiadu rodzinnego., Natomiast grupy nie różniły się pod względem wskazań do implantacji stymulatora, gdzie największą stanowiły osoby z blokiem przedsionkowo-komorowym II i III stopnia. Pod względem analizy parametrów echokardiograficznych lewych jam serca Doktorant stwierdził, że różne miejsca implantacji elektrody prawokomorowej dają różne istotnie wartości frakcji wyrzucania LVEF i frakcji skracania LVFS. Grupa chorych z elektrodą implantowaną w okolicy PMK charakteryzowała się istotnie lepszymi parametrami skurczowymi LK. Nie wykazano natomiast różnic w wielkości masy ani wskaźnika masy lewej komory. Grupa zaś z elektrodą w okolicy wierzchołkowej (RVA) miała istotnie większy wymiar końcowo-skurczowy LK w stosunku do grupy badanej. Nie wykazano zmienności innych parametrów: wymiaru LP, pola powierzchni LP czy szerokości aorty. Parametrem analizowanym był również wskaźnik E/A oraz E/e' dla zastawki mitralnej, nie stwierdzono istotnych różnic. Bardzo ciekawa część wyników obejmuje parametry echokardiograficzne prawych jam serca. W grupie badanej wymiar podstawny i środkowy końcowo-rozkurczowy PK oraz szerokość RVOT były znacząco niższe w porównaniu do grupy kontrolnej, ale pole powierzchni PP istotnie wyższe. Inne wymiary PP i PK i ściany tylnej PK nie różniły się istotnie. Parametry echokardiograficzne oceniające funkcję skurczową PK: TAPSE i RV FAC, co zaskakujące nie różniły się istotnie w badanych grupach. Podobnie jak wartości maksymalnego ciśnienia skurczowego prawej komory RVSP, ciśnienia w prawym przedsionku (RAP) i wymiaru żyły głównej dolnej (IVC). Doktorant wykazał natomiast, że w grupie stymulowanej wierzchołkowo występują

istotnie gorsze parametry funkcji rozkurczowej PK zarówno dotyczące wskaźnika TV E/A jak TV E/e'. Szkoda że parametry echokardiograficzne oceniające funkcję zastawki trójdzielnej w żadnej mierze również nie osiągnęły istotności statystycznej. Nie zaobserwowano także istotnych statystycznie różnic w zakresie stopnia nasilenia niedomykalności zastawki TRI w analizowanych grupach chorych. Natomiast w grupie stymulowanej wierzchołkowo istotnie częściej ($p=0.00005$) obserwowano przytwierdzenie elektrody do płatków zastawki trójdzielnej w porównaniu z grupą stymulowaną przegrodowo. Szkoda, że Doktorant nie podał dokładniejszych informacji dotyczących tej adhezji - tzn. nazw włączonych w ten proces płatków oraz ewentualnych zmian w obrębie spoidła międzyplatkowych. Oczywiście z podaniem częstotliwości ich występowania. Wydaje się, że współczesne techniki obrazowania echokardiograficznego wspaniale by się do tego nadawały. W badaniu wykazano ponadto istotny wpływ rodzaju stymulacji na częstość występowania AF. Udowodniono ($p=0.00006$) znacznie częstsze występowania arytmii w grupie stymulowanej w trybie VVI wobec trybu AAI na DDD. Analiza regresji logistycznej wykazała dodatkowo, że zwiększone pole powierzchni LP jest niezależnym i istotnym czynnikiem wystąpienia arytmii w okresie obserwacji.

W rozprawie *dyskusja* przeprowadzona jest wzorowo. Jest ona merytoryczna i wskazuje na dobrą umiejętność posługiwania się literaturą. Doktorant omawia szczegółowo wyniki swoich badań i porównuje z rezultatami innych autorów. O jego dojrzałości naukowej świadczy również krytyczne spojrzenie na swoje wieloletnie badania, co skutkowało stworzeniem podrozdziału dotyczącego ograniczeń badań. Stanowi to wyraz samodzielnego i krytycznego myślenia klinicznego. Jak sam Doktorant podsumował - jego badania posiadają kilka ograniczeń: przede wszystkim retrospektywny charakter badań, brak wyjściowej oceny echokardiograficznej parametrów funkcji PK i zastawki trójdzielnej. Brak pełnej dokumentacji medycznej, a zwłaszcza stosowanej farmakoterapii również mógł wpłynąć na

uzyskane wyniki badania bowiem bezpośrednio wpływa na odsetek stymulacji komorowej i pobudzeń zsumowanych.

Wyniki badań Autor ujął w 6 głównych *wniosków*, co nie do końca koresponduje z czterema celami wymienionymi w odpowiednim rozdziale. Natomiast należy podkreślić, że wszystkie w pełni dopowiadają założeniom pracy. Piśmiennictwo jest bardzo starannie dobrane, opisane i zacytowane. Szkoda jednak, że nie ułożone alfabetycznie, jak standardowo czyni się w tego rodzaju pracach. Recenzent nie znalazł też żadnej publikacji Doktoranta dotyczącej badanego zagadnienia.

Wymienione powyżej uwagi nie wpływają na ostateczną, wysoką ocenę merytoryczną pracy. Tekst dysertacji w pełni stanowi odzwierciedlenie jego tytułu. Praca stanowi znaczący wkład w badania oceniające czynniki prognostyczne wpływające na funkcję tak prawej i lewej komory u chorych ze stałą stymulacją serca. Stanowi przeto ważny przyczynek do oceny tzw. kardiomiopatii postymulacyjnej i wdrożenia postępowania zapobiegawczego jej rozwojowi. Praca spełnia ustawowe warunki stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych. Mam głębokie przekonanie, że wyniki zastosowane w praktyce klinicznej, pomimo ograniczeń, pozwolą na podniesienie skuteczności zabiegów i zarazem podniosą ich poziom bezpieczeństwa.

Stawiam przeto wniosek o dopuszczenie przez Wysoką Radę Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu lek. Dariusza Łuciuka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

prof. dr hab. n. med. Dariusz Kozłowski
specjalista chorób wewnętrznych
kardiolog, hipertensjolog
6562812

Gdańsk, 2017-10-12

prof. dr hab. med. Dariusz Kozłowski