

## RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

LEK. MED. DARIUSZA ŁUCIUKA

### pt. „Wpływ przewlekłej stymulacji oraz miejsca implantacji elektrody prawokomorowej na funkcję prawej komory i zastawki trójdzielnej ”

Historia stymulatorów serca sięga lat 50, kiedy to zaczęto używać zewnętrznych generatorów prądu do stymulacji serca. Aktualnie szacuje się, że na świecie żyje ponad cztery miliony ludzi z wszczepionym stymulatorem serca lub innego rodzaju urządzeniem stymulującym, a ponad 700 tys. dodatkowych pacjentów otrzymuje nowe urządzenie rocznie. Pomimo wielu niepodważalnych korzyści układów stymulujących serce, warto pamiętać o powikłaniach, które wiążą się z tą metodą leczniczą. Jedną z głównych patologii związanych z przewlekłą obecnością elektrody wewnątrzsercowej jest niedomykalność zastawki trójdzielnej.

Fizjologiczna niedomykalność trójdzielna (TR) jest rozpoznawana badaniem echokardiograficznym u niemal 80% zdrowych osób. Istotna wada trójdzielna występuje w ogólnej populacji rzadko, z częstością około 0,8%. Częstość występowania tej wady zastawkowej w grupie pacjentów z urządzeniem stymulującym serce szacuje się na ok. 25-29%. Grubsze i bardziej sztywne elektrody wysokoenergetyczne kardiowertera-defibrylatora częściej powodują TR.

Niedomykalność zastawki trójdzielnej pomimo dobrej tolerancji i bezobjawowości we wczesnych stadiach, nieleczona może doprowadzić do wielu powikłań w tym nadciśnienia płucnego i niewydolności prawokomorowej oraz może istotnie wpłynąć na pogorszenie rokowania i zwiększenie śmiertelności, co zostało opisane w wielu pracach.

Najbardziej powszechną metodą diagnostyczną dla TR jest echokardiografia dopplerowska przezklatkowa (TTE) rozszerzona o dostęp przezprzełykowy (TEE) oraz obrazowanie 3D. Echokardiografia pozwala ocenić stopień zaawansowania TR, określić nieprawidłowości strukturalne i czynnościowe zastawki, zidentyfikować patomechanizm, co ma istotne znaczenie dla możliwości naprawczych tej wady.

Mechanizm powstawania fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną intrygował wielu badaczy. Wymienia się m.in. zmiany odczynowo-zapalne przytwierdzające elektrodę do płątka, perforację płątka, położenie końcówki elektrody w okolicy przegrody międzykomorowej, przebieg i położenie elektrody prawokomorowej względem zastawki trójdzielnej, stymulowany rytm komor, wsteczne przewodzenie komorowo-przedsionkowe, implantację dokoniuszkową i asynchronię skurczu prawej komory, implantację więcej niż jednej elektrody, choroby lewego serca, zaawansowany wiek pacjenta, migotanie przedsionków, usunięcie układu stymulującego. Nie jest również znany czas, jaki musi upłynąć od momentu implantacji elektrody i rozpoczęcia stymulacji do momentu wystąpienia istotnej TR.

Natomiast przewlekła stymulacja prawej komory (PK) serca w okolicach koniuszka, poprzez ominięcie fizjologicznego szlaku przewodzenia drogą włókien Purkiniego prowadzi do spowolnionego przewodnictwa przez komórki mięśnia serca w odleglejszych obszarach. Powoduje to niekorzystny remodeling z asymetryczną przebudową mięśnia serca, nasilenie wad zastawkowych w tym niedomykalności trójdzielnej i mitralnej, zwiększenie częstości migotania przedsionków, wzrost stężenia katecholamin, zróżnicowane zużycie tlenu i wychwyty glukozy oraz zaburzenia perfuzji krwi w obrębie mięśnia serca powodujące pogorszenie odcinkowej i globalnej funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej i prawej komory serca nasilając objawy kliniczne dekompensacji układu krążenia.

TR zależna od przewlekłej stymulacji sprawia trudności klinicytom, nie tylko diagnostyczne ale przede wszystkim terapeutyczne i rokownicze. Złożoność oraz istotność problemu TR jak również konieczność stosowania przewlekłej stymulacji u coraz szerszego grona pacjentów wymusza potrzebę oszacowania czynników predykcyjnych wystąpienia indukowanej stymulacją TR oraz zastosowania odpowiednich procedur eliminujących to ryzyko np. poprzez wybór miejsca stymulacji prawej komory. Do nurtu tej tematyki badawczej można zaliczyć rozprawę doktorską lek. med. Dariusza Łuciuka.

Licząca 150 stron praca ma typowy układ i strukturę podziału treści.

W bardzo rozbudowanym wstępie liczącym 58 stron Doktorant omawia: anatomie budowy serca, historię elektrostymulacji serca z uwzględnieniem technicznych aspektów implantacji elektrody prawokomorowej oraz niekorzystnych efektów stymulacji koniuszka prawej komory serca, jak również patomechanizm niekorzystnego wpływu przewlekłej stymulacji serca na poziomie komórkowym, perfuzję mięśnia sercowego, hemodynamikę skurczu komór oraz rzutu serca, z zespołem stymulatorowym włącznie. Dodatkowo Doktorant opisuje różne metody terapii z zastosowaniem przewlekłej stymulacji serca od redukcji czasu trwania stymulacji, poprzez wydłużenie okresu przewodzenia przedsionkowo-komorowego, alternatywne miejsca implantacji elektrody prawokomorowej i bezelektrodowe stymulatory serca. W mojej opinii wstęp jest zbyt obszerny i aż tak szerokie potraktowanie tematu nie jest konieczne na potrzeby rozprawy doktorskiej.

Cele pracy są bardzo ambitne, prawidłowo sformułowane, wymagały współpracy z doświadczonym echokardiografistą. Założeń pracy badawczej autor nie opisał, mimo iż w tytule rozdziału zostały uwzględnione.

W rozdziale „Materiał i metodyka” opisano poprawnie grupę badaną 75 chorych poddanych implantacji stymulatora serca i metody, jakimi posługiwano się w pracy, w tym szczegółowo ocenę echokardiograficzną. Połowa badanej populacji miała stymulację w trybie DDD, 1/3 w trybie AAI a pozostała część (28%) stymulację VVI. Autor nie wyjaśnia, dlaczego uwzględnił chorych ze stymulacją przedsionkową w badanym materiale.

W pracy analizowano wiele zmiennych głównie echokardiograficznych, w mojej opinii zbyt wiele oceniających te same zjawiska, co wprowadzało pewne zamieszanie. Dobór metod i narzędzi badawczych jest trafny a ich zastosowanie prawidłowe.

Grupy badane mogłyby być bardziej liczebne, aczkolwiek zdaję sobie sprawę z trudności zebrania takiego materiału.

Obserwacja miała tryb retrospektywny, co stanowi ograniczenie. Natomiast wysoko oceniam czas obserwacji, który objął 8 lat. W literaturze nie znalazłam tak długich obserwacji. Pozostaje do wyjaśnienia, ilu chorych zmarło w okresie od implantacji do wyznaczonego badania echokardiograficznego i ostatecznie nie zostało uwzględnionych w dysertacji. W zakresie liczebności podniosłoby to rangę pracy oraz ośrodków implantacyjnych. W przeciwnym razie można odnieść wrażenie, że są to ośrodki początkujące.

Wyniki zostały przedstawione przejrzysto w formie tekstowej oraz w postaci tabel i rycin. W badanym materiale grupa kontrolna z elektrodą umieszczoną w okolicy koniuszka charakteryzowała się gorszymi parametrami echokardiograficznymi lewej komory w zakresie EF, frakcji skracania, większego wymiaru końcowoskurczowego oraz lepszymi parametrami funkcji rozkurczowej LK. Natomiast w zakresie prawych jam serca grupa badana z elektrodą stymulującą przegrodę charakteryzowała się niższymi wynikami podstawnego i środkowego końcoworozkurczowego wymiaru PK oraz szerokości RVOT przy większym polu powierzchni prawego przedsionka w porównaniu z grupą kontrolną. Nie wykazano statystycznych różnic

pomiędzy badanymi grupami dla parametrów skurczowych prawej komory w obrazowaniu metodą dopplera tkankowego ani ciśnień w prawych jamach serca i w t. płucnej. W ocenie funkcji rozkurczowej prawej komory doktorant udokumentował istotnie statystycznie niższe parametry ilościowe (wskaźnik TV E/A, E/e').

Nie uzyskano istotnych różnic w ocenie nasilenia TR w badanych grupach chorych. Ale warto podkreślić, że w badanym materiale nie było pacjentów z ciężką TR. U większości chorych udokumentowano łagodną TR (84%), jedynie 12 chorych (16%) miało umiarkowaną TR. „Lead adherence” TR częściej występowała w grupie kontrolnej (3/4 subpopulacji), w tym u wszystkich chorych z umiarkowanym stopniem zaawansowania TR.

Obecność AF stwierdzono częściej wśród chorych ze stymulacją VVI niż AAI i DDD, co jest zgodne z literaturą.

Dyskusję czyta się z zainteresowaniem. Uzyskane wyniki doktorant odnosi prawidłowo do cytowanej literatury.

Wnioski są sprecyzowane prawidłowo i korespondują do wytyczonych celów.

O dojrzałości rozprawy świadczy fakt, że doktorant widzi ograniczenia swojej pracy i je omawia. Jednakże brakuje w ograniczeniach informacji, że analizę echokardiograficzną prowadzili w obu ośrodkach różni badacze, podobnie jak różni operatorzy wszczepiali rozruszniki.

Piśmiennictwo ma układ typowy, jest dopracowane, dobrze dobrane i wykorzystane, zawiera aktualne artykuły w tym również z polskich ośrodków.

Pracę charakteryzuje poprawność formalno-językowa, stylistyczna i interpunkcyjna, aczkolwiek w rozprawie funkcjonują drobne błędy edytorskie.

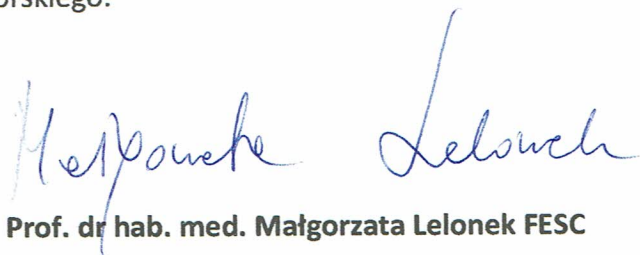
Na potrzeby obrony doktoratu proszę o przedstawienie własnej opinii doktoranta na temat rozwoju elektrokardiologii w zakresie bezelektrodowych urządzeń wszczepialnych.

#### Wniosek końcowy

Rozprawa doktorska lek. Dariusza Łuciuka stanowi samodzielne rozwiązanie problemu naukowego i wykazuje jego ogólną wiedzę w dziedzinie kardiologii oraz echokardiografii.

Należy podkreślić liczne zmienne, które zostały poddane analizie statystycznej i wybór trudnego tematu, z którym doktorant się zmierzył. Merytorycznie i metodologicznie oceniam pracę pozytywnie, problematyka badawcza omawianego zagadnienia jest oryginalna, aktualna oraz istotna klinicznie.

Wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. med. Dariusza ŁUCIUKA do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



**Prof. dr hab. med. Małgorzata Lelonek FESC**

Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii, Kardiochirurgii i Chorób Naczyń  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Łódź, 11.10.2017r.