Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarza Marcina Witkowskiego pt.: *„Ocena wyników leczenia pacjentów terapią resynchronizującą serca z uwzględnieniem jakości życia"*

Rozprawa doktorska lekarza medycyny Marcina Witkowskiego pt.: ***„Ocena wyników leczenia pacjentów terapia resynchronizującą serca z uwzględnieniem jakości życia"*** to interesujące i w moim odczuciu ważne opracowanie oryginalne, podejmujące istotny problem kliniczny, jakim jest nowoczesne leczenie chorych z przewlekłą, skurczową niewydolnością serca przy zastosowaniu terapii resynchronizującej.

Niewydolność mięśnia sercowego jest coraz częściej określana mianem epidemii XXI wieku. Z uwagi na rosnącą populację chorych, stanowi coraz poważniejszy problem kliniczny i wyzwanie dla współczesnej kardiologii. Pomimo postępu w zakresie farmakoterapii, rokowanie w tej chorobie pozostaje złe, zbliżone do rokowania w złośliwych postaciach chorób nowotworowych. Stąd też rosnąca rola nowoczesnych technik zabiegowych, w tym implantacji urządzeń wszczepialnych. Szczególne znaczenie ma tutaj terapia resynchronizująca, która, jak wykazano, w sposób istotny poprawia rokowanie w wybranej populacji chorych ze skurczową niewydolnością serca. Obecność zaburzeń synchronii mechanicznej skurczu jest czynnikiem szczególnie obciążającym rokowanie chorych z niewydolnym sercem. Elektrokardiograficzną manifestacją takich zaburzeń jest obecność cech bloku lewej odnogi pęczka Hisa, jednak jak słusznie podkreśla Autor we wstępie swojej pracy, wartym podkreślenia jest poszukiwanie cech tzw. prawdziwego bloku lewej odnogi trafniej identyfikujących pacjentów z rzeczywistą asynchronią mechaniczną skurczu. Publikowane dane wskazują, że w oparciu o analizę echokardiograficzną u pacjentów z niewydolnym sercem można wyróżnić cztery poziomy zaburzeń elektromechanicznych: zarówno na poziomie przedsionkowo-komorowym, ale także między prawą i lewą komorą oraz śródkomorową i śródścienną. Dane z badań obserwacyjnych sugerują, że ich analiza mogłaby wpłynąć na bardziej efektywną kwalifikację chorych do tego rodzaju terapii. Brak jednak potwierdzenia tych obserwacji w badaniach randomizowanych. Aktualne wytyczne Europejskiego i Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego jako podstawę kwalifikacji do zabiegu implantacji układu

resynchronizującego przyjmują więc cechy elektrokardiograficzne bloku lewej odnogi pęczka Hisa. Z uwagi na to, że odsetek chorych kwalifikowanych do tego rodzaju leczenia w oparciu o aktualne zalecenia wciąż nie jest optymalny, uważam, że podjęty przez Kandydata temat badawczy jest niezwykle ważny zarówno pod względem klinicznym, jak i badawczo-naukowym.

Praca ma typowy układ. We wstępie autor przedstawia najistotniejsze informacje o znaczeniu, częstości występowania i aktualnych zasadach diagnostyki i leczenia niewydolności serca. Na szczególne podkreślenie zasługuje podrozdział omawiający rodzaje zaburzeń elektromechanicznej synchronii pracy serca, ocenianych na podstawie analizy echokardiograficznej. W sposób kompetentny, a jednocześnie niezwykle ciekawy Autor opisał również zasadę działania stymulacji resynchronizującej, aktualne zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz wyniki zastosowania tego rodzaju leczenia na podstawie dostępnych publikacji. Co istotne, omówione zostały również ryzyko powikłań oraz jakość życia pacjentów leczonych terapią resynchronizującą.

Wstęp do rozprawy doktorskiej oceniam wysoko. Mógłby, i wierzę, że będzie stanowić podstawę do przygotowania przez Kandydata ciekawych i potrzebnych prac poglądowych. Rozdział ten ponadto dobrze wprowadza do kolejnych części pracy.

Cele pracy to:

1. Ocena kliniczna efektów leczenia pacjentów z niewydolnością serca terapią resynchronizującą w Klinice Kardiologii – pierwsza ocena populacji podlaskiej;
2. Poszukiwanie czynnika determinującego poprawę jakości życia u chorych leczonych terapią resynchronizujacą;
3. Ocena jakości życia u pacjentów nieodpowiadających na leczenie (tzw. *non-responders*).

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku.

Badanie objęło 45 pacjentów z przewlekłą niewydolnością skurczową serca, z analizy końcowej wykluczono trzech chorych z powodu powikłań wpływających na wyniki stymulacji serca. Pacjentów włączono do badania w oparciu o jasno przedstawione kryteria włączenia i wyłączenia. Schemat badania uwzględniał przeprowadzenie zarówno typowego wywiadu lekarskiego, badania fizykalnego, jak i badań dodatkowych, w tym takich jak: badania biochemiczne krwi, ekg, echokardiografia, 6-minutowy test marszu. Obejmował również przeprowadzenie oceny jakości życia (kwestionariusz SF-36). W rozdziale „Materiał i metody" Autor szczegółowo opisał plan prowadzonego badania. Scharakteryzował technikę implantacji układu resynchronizującego oraz jego zaprogramowania, zasady opieki pozabiegowej oraz metodykę i kryteria oceny jakości odpowiedzi na zastosowane leczenie.

Tylko u 4 chorych uzyskaną lokalizację elektrody lewokomorowej można uznać za suboptymalną (żyła wielka serca lub żyła tylna serca). W pozostałych przypadkach uzyskano prawidłową lokalizację elektrody stymulującej lewą komorę. Nie dziwi więc także, że przy dobrym ogólnym wyniku przeprowadzonego zabiegu w całej badanej grupie nie stwierdzono wpływu lokalizacji elektrody na jakość odpowiedzi na stymulację resynchronizujacą. Odsetek powikłań był niski i odpowiada danym pochodzącym z piśmiennictwa. Należy podkreślić, że świadczy to o dobrym poziomie techniki zabiegowej.

Stwierdzono istotną poprawę ocenianych parametrów klinicznych oraz echokardiograficznych w populacji zakwalifikowanej do grupy responderów w ocenie przeprowadzonej po 6 miesiącach po zabiegu. Poziom ten był stabilny po kolejnym pół roku, nie ulegając już istotnym zmianom.

W populacji zakwalifikowanej jako non-responderzy nie stwierdzono poprawy w żadnym z analizowanych parametrów w całym okresie obserwacji, pomimo próby optymalizacji programu urządzenia resynchronizującego po 6 miesiącach. Podkreślić jednak należy, że w analizowanym okresie nie stwierdzono pogorszenia parametrów klinicznych i echokardiograficznych, co w tak obciążonej populacji może świadczyć o zahamowaniu postępu choroby. Ocena tego zagadnienia wymagałaby jednak kontynuacji badania z modyfikacją metodyki.

Bardzo interesujące wyniki uzyskano w zakresie analizy oceny jakości życia. Po 6. miesiącach od zabiegu implantacji układu resynchronizującego wykazano bowiem znaczną poprawę w zakresie funkcjonowania fizycznego zarówno w grupie responderów, jak i non-responderów. Nie stwierdzono natomiast zmiany składowej psychicznej. Ocena przeprowadzona po kolejnych 6. miesiącach nie uwidoczniła nowych, istotnych zmian w obu grupach chorych zarówno w zakresie funkcjonowania fizycznego z uwzględnieniem podskal, jak i w obszarze składowych psychicznych. Podkreślić można jedynie zauważoną tendencję do pogorszenia subiektywnej samooceny jakości życia w obu obszarach w grupie non-responderów. Podsumowując to zagadnienie, nie wykazano jednoznacznej korelacji pomiędzy wynikami badań klinicznych oraz echokardiograficznych i subiektywną oceną jakości życia, co można uznać za zaskoczenie, a jednocześnie wstęp do przeprowadzenia dalszych badań.

Na podstawie uzyskanych wyników lek. Marcin Witkowski postawił następujące wnioski:

1. Prawie 70% skuteczność terapii resynchronizującej w naszym ośrodku jest porównywalna do danych z piśmiennictwa. Zabiegi implantacji są bezpieczne, obarczone niskim ryzykiem powikłań.
2. U pacjentów odpowiadających pozytywnie na resynchronizację (*responders*) obserwowano charakterystyczną odwrotną przebudowę lewej komory, poprawę klasy NYHA oraz poprawę w teście 6MWT.
3. W całej badanej populacji po 6. miesiącach od zabiegu stwierdzono zmienną poprawę funkcjonowania fizycznego, bez istotnej poprawy komponenty psychicznej jakości życia.
4. Po 12. miesiącach obserwacji nie stwierdzono dalszej poprawy jakości życia, a w grupie nie odpowiadających na resynchronizację (*non-responders*) wykazano tendencję do pogorszenia większości jej składowych.
5. Jakość życia nie korelowała z obiektywnymi parametrami echokardiograficznymi i klinicznymi (klasa NYHA, 6MWT).
6. Optymalizacja parametrów CRT z wykorzystaniem echokardiografii, przy braku odpowiedniego odsetka stymulacji biwentrikularnej i nieoptymalnym położeniu elektrody lewokomorowej ma wątpliwą wartość.

Przedstawione wnioski wynikają z uzyskanych wyników i stanowią odpowiedź na postawione cele badawcze.

Dyskusja pracy jest ciekawa. Doktorant umiejętnie przedstawia uzyskane wyniki, odnosząc je do aktualnych, publikowanych danych.

Praktycznie nie zgłaszam żadnych merytorycznych uwag do recenzowanej pracy. Badanie zostało dobrze zaprojektowane. Autor określił ważne cele badawcze zarówno pod względem klinicznym, jak i badawczo-naukowym, prawidłowo określił metodykę badań, zinterpretował wyniki i, co bardzo ważne, na ich podstawie sformułował wnioski.

W mojej ocenie rozprawa doktorska spełnia ustawowe warunki o stopniach naukowych. Dlatego zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. Marcina Witkowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Zwracam się ponadto z prośbą o rozpatrzenie mojego wniosku o wyróżnienie tej pracy. Głównym uzasadnieniem wniosku jest jej wysoka wartość merytoryczna, podkreślić także należy, że dotyczy ona bardzo ważnego i aktualnego tematu, jakim jest nowoczesne leczenie niewydolności skurczowej mięśnia sercowego metodą resynchronizacji.

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

dr hab. med. Oskar Kowalski
KARDIOLOG
7178425