

## **OPONENTSKÝ POSUDEK DIZERTAČNÍ PRÁCE**

**Téma: Střednědobá stabilita epikardiálních levokomorových elektrod pro srdeční resynchronizační léčbu**

**Autor: MUDr. Marián Fedorco**

### **Téma:**

Resynchronizační léčba srdeční kontrakce pomocí stimulace levé komory u pacientů se srdečním selháním prodělala v posledních dvaceti letech významný pokrok. Z původně experimentální metody se stala pevná součást nefarmakologické léčby srdečního selhání u pacientů s poruchou nitrokomorového vedení. Většina nejasností, jako správné indikace, techniky implantace, řešení komplikací a překážek již byla za tu dobu zodpovězena. Proto se pozornost logicky přesouvá k technickým otázkám a detailnímu porovnání jednotlivých metod implantace a typů použitých elektrod. Z tohoto pohledu považuji téma dizertační práce za aktuální, s předpokládaným přínosem pro klinickou praxi na implantačních centrech.

### **Úvod:**

V rozsáhlém úvodu autor dokládá velmi dobrou znalost problematiky srdečního selhání a způsobů jeho nefarmakologické léčby. Tyto informace se opírají o epidemiologická data, výsledky multicentrických studií a doporučení pro resynchronizační terapii Evropské kardiologické společnosti. Autor rovněž detailně popisuje jednotlivé techniky implantace levokomorové elektrody.

### **Cíl práce:**

V práci byly stanoveny 3 hlavní cíle: Posoudit střednědobé elektrické parametry epikardiálně implantovaných elektrod a porovnat je s elektrodami implantovanými endokardiální cestou. Porovnat elektrody jednotlivých výrobců a zjistit, zda jsou parametry elektrod ovlivněny demografickými faktory, nebo komorbiditami nemocných. Vedlejším cílem práce bylo porovnání echokardiografické odpovědi na SRL v obou skupinách a porovnání mortality a rizika komplikací.

## Metody a výsledky:

Studie měla prospektivní charakter a probíhala na dvou pracovištích. Pacienti s epikardiální levokomorovou elektrodou prodělali podle předem zvolených kritérií implantaci, byla zaznamenána jejich demografická data a komorbidity. Byli vstupně podrobeni echokardiografickému vyšetření. Následně jim byli ze skupiny endokardiálně implantovaných nemocných vybráni kontrolní pacienti, kteří se od sledované skupiny lišili minimálně. Za 12 měsíců a za 3 roky bylo provedeno hodnocení stanovených parametrů. Celkově bylo do studie zařazeno 92 pacientů s epikardiálními elektrodami a 92 pacientů kontrolních. Použité statistické metody jsou adekvátní. Výsledky poté autor přehledně prezentuje formou okomentovaných 9 tabulek a 8 grafů. Autor neprokázal významné rozdíly ve stabilitě elektrických parametrů a účinnosti v obou skupinách, avšak v průběhu sledování zjistil signifikantně vyšší energetickou náročnost epikardiálních elektrod. Rovněž se i lišila tato energetická náročnost mezi jednotlivými typy elektrod. Autor zjistil, že demografické parametry, ani přítomné komorbidity nemají na stabilitu elektrických parametrů významný vliv. V obou skupinách odpovídali na SRL pacienti shodně zlepšením funkčního stavu a echokardiografických parametrů. Výskyt komplikací byl rovněž obdobný, skupiny se lišily v mortalitě v neprospěch epikardiálních implantací.

## Diskuze:

V diskuzi autor prokazuje hlubokou znalost dané problematiky a komentuje výsledky své práce porovnáním s výsledky dalších prací. Upozorňuje na klinický význam vyšší energetické náročnosti epikardiálních elektrod, která může mít za následek kratší životnost implantovaných přístrojů. Z ohledu ostatních parametrů elektrické stability je pak implantace obou typů elektrod srovnatelná. Přesvědčivé jsou i závěry vysvětlující vyšší mortalitu ve skupině epikardiálních elektrod.

## Závěr:

Předkládaná práce svým rozsahem, jazykovou úrovní a strukturou včetně 84 citací z literatury splňuje nároky dizertační práce. Autor dokládá rovněž seznam 15 publikací, jako spoluautor a 2 publikací, jako hlavní autor, z nichž u jedné se jedná o práci v časopise s IF. Je rovněž autorem řady sdělení, která se problematikou implantací a srdečního selhání zabývají.

## Připomínky:

- str. 9, 3. řádek odspodu „cíli“
- str. 40, 6 řádek odspodu „...zejména pokud je šíře QRS komplexu nepřesahuje...“
- str. 40, poslední řádek – interpunkce
- str. 48, 2. odstavec, 3 řádek odspodu „osoujekční“

**Otázky na autora:**

1. Z textu vyplývá, že téměř 35% pacientů s implantací epikardiální elektrody a (obdobně i endokardiální) mělo jinou poruchu nitrokomorového vedení, než LBBB. Jaká byla v takovém případě indikační kritéria k SRL? Řídil se autor pouze šířkou QRS?
2. Hodnocení zlepšení funkční třídy NYHA bylo prováděno pouze odběrem anamnézy? Víme, že implantace SRL někdy působí i významným placebo efektem. Proč se autor nepokusil tuto kategorii lépe objektivizovat, např. jednoduchým, šestiminutovým „walking testem“?
3. Autor uvádí vysokou úspěšnost funkční levokomorové stimulace u endovazálně zavedených elektrod po 3 letech (96,6%) a rovněž zcela excelentní stimulační prahy (1,25V) v porovnání s literaturou. Mohly tyto vynikající výsledky být ovlivněny výběrem pacientů do kontrolní skupiny? Byli zařazeni všichni pacienti, nebo byli z endovazálně implantovaných vybráni pacienti s parametry, které odpovídaly stimulačnímu prahu ve skupině epikardiálních elektrod?

**Doporučuji dizertační práci MUDr. Mariána Fedorca k obhajobě. Práce splňuje podmínky dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb. pro udělení titulu Ph.D., na základě úspěšné obhajoby.**

V Brně dne 3.4.2016

  
Doc. MUDr. Lubomír Křivan, Ph.D.

Interní kardiologická klinika FN Brno

## Oponentský posudek doktorské dizertační práce

**MUDr. Marián FEDORCO**

**školitel: Doc. MUDr. Mgr. Alan BULAVA, Ph.D.**

### **"Střednědobá stabilita epikardiálních levokomorových elektrod pro srdeční resynchronizační léčbu"**

---

Práce má charakter prospektivní nerandomizované, multicentrické studie a zabývá se velmi aktuálním tématem současné kardiologie a kardiochirurgie a to léčbou chronického srdečního selhání. Práce je atraktivní především pro to, že se soustřeďuje na problematiku, která je na pomezí obou kardioborů a to chirurgickou implantací epikardiálních levokomorových elektrod pro srdeční resynchronizační léčbu. Tato problematika často bývá na okraji zájmu obou specializací a není proto k dispozici dostatek validních informací.

Práce vychází ze zkušenosti dvou pracovišť, která mají v české arytmiologii zásadní význam a to Kardiocenter Fakultní nemocnice Olomouc a Nemocnice České Budějovice a.s.

Autor se školitelem si stanovili **jasné primární cíle:**

- Zjistit střednědobé elektrické parametry epikardiálních levokomorových elektrod a srovnat je s parametry elektrod implantovaných endovazálně.
- Porovnat elektrické parametry a stabilitu epikardiálních elektrod různých výrobců.
- Zjistit, které demografické a klinické faktory ovlivňují stimulační parametry chirurgicky implantovaných epikardiálních elektrod.

Jako **sekundární cíle** si pak stanovili:

- Identifikovat hlavní důvody neúspěchu endovazální implantace LK elektrod.
- Porovnat klinický a echokardiografický efekt resynchronizace ve skupině endovazálně a epikardiálně zavedených elektrod.
- Srovnat bezpečnost implantace přístrojů pro resynchronizační léčbu se zavedenou elektrodou endovazálně a epikardiálně.

Dizertace je vytištěna na 99 stranách, text je jednoznačně formulován, je psán dobrou češtinou jen s ojedinělými překlepy. Práce je psána zcela jasnou, pro čtenáře velmi čtivou a přehlednou formou. Je dokumentována kvalitními původními fotografiemi, vlastními a převzatými grafy, schémata i tabulkami. Práce celkem obsahuje 5 vlastních fotografií a 5 převzatých a 9 vlastních schémat a grafů. Z 15 tabulek je 13 vlastních a 2 převzaté. Součástí dokumentace je i videozáznam chirurgické implantace LK elektrody, který dobře dokumentuje zvolený chirurgický postup.

#### **Komentář a připomínky:**

**Úvod a přehled problematiky** jsou shrnuty celkem na 36 stranách textu a doplněné řadou grafů, tabulek a schémat. Tato část práce je velmi přehledná, popis problematiky je výstižný a je zřejmé, že autor je v problematice srdeční resynchronizační terapie plně orientován.

**Cíle práce** jsou jasně formulované.

**Design studie a metodika** jsou jasně popsány, včetně mechanismu vytvoření kontrolní skupiny, získání dat a popisu statistických metod. Popisu implantační techniky, jak chirurgické tak endovazální je věnovaný dostatečný prostor

**Výsledky** jsou zpracovány a jasně prezentovány přehlednou formou v podobě tabulek a grafů, všechny výsledky byly standardně statisticky zpracovány. Soubor 92 pacientů v každé skupině je dostatečně velký aby umožnil relevantní závěry. Za zmínku stojí velmi dobře vytvořená kontrolní skupina, kdy v předoperačních charakteristikách nevykazují skupiny žádné statisticky významné rozdíly. Co se týká vývoje stimulačních prahů a odporů, jsou výsledky očekávané a ukazují na vyšší stimulační prahy a nižší stimulační odpor u epikardiálních elektrod. Překvapivé bylo zjištění rozdílů mezi skupinami v jednoroční a tříleté mortalitě

**Diskuze** se zabývá všemi důležitými aspekty práce – od výběru kontrolní skupiny, přes zjištěné hodnoty stimulačního prahu a odporu, příčiny selhání endovazální stimulace a klinické i echokardiografické odpovědi na resynchronizační léčbu. Poměrně velká část diskuze je věnována překvapivým zjištěním rozdílů v dlouhodobé mortalitě mezi oběma skupinami. Jsou zmíněny i limitace studie, které si autor plně uvědomuje. Autor zmiňuje i to, že pozice epikardiálních elektrod, která při své suboptimálním umístění může mít negativní vliv na efekt srdeční resynchronizační léčby, nebyla v této studii blíže analyzována.

**Závěry** jsou formulovány stručně a jasně. Autor z výsledku práce vyvozuje závěry, směřující k jednoznačné preferenci endovazálních elektrod a omezení chirurgické implantace jen na situace, kdy endovazální technika není možná

**Literatura** práce diskutuje 84 citací literatury, podle mého názoru byla vybrána většina zásadnějších prací, které databáze obsahují. Přeci jen mi, ve světle suboptimálních výsledků chirurgické implantace ve sledovaném souboru, chybí poněkud více prací diskutujících chirurgickou technikou implantace a hodnocením jejího vlivu na kvalitu resynchronizace (např. z českého pracoviště práce Polasek R. et al. J Cardiovasc Electrophysiol 2014;25:882-888)

#### **Dotazy:**

- 1) Zajímá mne názor autora na to, zda na dlouhodobě vyšší mortalitu ve skupině pacientů s epikardiálně implantovanými elektrodami nemůže mít negativní vliv používaná chirurgická technika. Z popisu chirurgické techniky a z dodané videdokumentace vyplývá, že autoři používají více anteriorní přístup s otevřením perikardu před n. phrenicus a více méně empirické umístění levokomorové epikardiální elektrody. To dle mého názoru může vést k příliš anteriornímu umístění elektrody a nedostatečnému efektu srdeční resynchronizační léčby.
- 2) Dále by mne zajímalo, zda autoři více analyzovali skupinu zemřelých po epikardiální implantaci levokomorových elektrod, tedy jestli např. sledovali, zda časná negativní odpověď na resynchronizační léčbu byla ve skupině chirurgicky implantovaných elektrod prediktorem dlouhodobé mortality.
- 3) Jaký je názor autora na případné epikardiální mapování laterální stěny levé komory a hodnocení intervalu QLV k perioperačnímu určení optimálního místa implantace epikardiální levokomorové elektrody a zda uvažují o modifikaci operační techniky při chirurgické epikardiální implantaci elektrod.

**Závěr:**

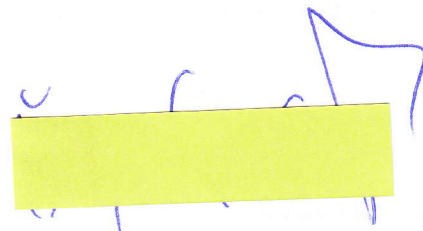
Předložená kandidátská dizertační práce MUDr. M. Fedorca se zabývá aktuální a prakticky významnou problematikou současné kardiologie a kardiochirurgie. Design studie byl dobře připraven, sledovaná i kontrolní skupina byly dostatečně velké a dobře sestavené. Sestava nemocných byla správně statisticky zpracována a prezentována. Práce je přehledně zpracovaná a dostatečně dokumentovaná. Uvádí a dostatečně diskutuje významné literární údaje, týkající se vlastního tématu práce

Autor ukázal, že si umí vytknout aktuální cíl, zpracovat jej vědecky podloženými metodami a konfrontovat s literárními poznatky a názory. Vyhodnocení dospělo k překvapivým poznatkům s jasně definovaným praktickým klinickým dopadem.

Lze konstatovat, že MUDr. M. Fedorco předloženou dizertační prací jednoznačně prokázal předpoklady k samostatné tvořivé vědecké práci a dizertační práci plně doporučuji k obhajobě.

Po úspěšné obhajobě doporučuji aby MUDr. M. Fedorcovi byl udělen akademický titul doktor ve zkratce Ph.D dle § 47 Zákona o vysokých školách č 11/98 Sb.

Praha 11. dubna 2016



MUDr. Štěpán ČERNÝ, CSc., MBA  
Kardiochirurgické oddělení  
Nemocnice Na Homolce, Praha

Oponentský posudek doktorandské disertační práce MUDr. Mariána Fedorco, lékaře I. interní – kardiologické kliniky LF a FN v Olomouci.

Název práce: **Střednědobá stabilita epikardiálních levokomorových elektrod pro srdeční resynchronizační léčbu**

Srdeční selhání je klinicky závažný stav přímo ovlivňující životní prognózu pacienta trpícího jakýmkoliv chronickým srdečním onemocněním. Vysoká celosvětová prevalence a incidence tohoto stavu je důvodem pro hledání dalších léčebných postupů, které by pozitivně ovlivnily tuto nepříznivou situaci. Po režimových a dietních opatřeních s účinnou a cílenou farmakoterapií je jedním z dalších možných postupů u přesně definované skupiny pacientů využití resynchronizační léčby.

Jde o vysoce specializovaný katetrizační či kardiochirurgický výkon, jehož cílem je návrat narušené synchronizace stahu levého a pravého srdce.

Metodika katetrizační implantace levokomorové elektrody vyžaduje kromě perfektní orientace operátora v nitrosrdeční anatomii i odpovídající manuální zručnost a zkušenosti, které pochopitelně narůstají s počtem implantací. MUDr. Fedorco patří k těm, u kterých se všechny tyto tři vlastnosti setkávají v míře vrchovaté a předurčují jej tak k tomu, aby byl respektován jako vyhledávaný odborník.

Předložená dizertační práce je jen logickým zhodnocením několikaletých zkušeností a praxe.

Definovaným hlavním cílem předložené práce je srovnání střednědobých parametrů stimulace u pacientů s levokomorovou elektrodou implantovanou katetrizační endovazální cestou do periferní větve vena cordis magna s parametry elektrod implantovaných kardiochirurgickou cestou na epikard levé komory. Pro definici obou těchto skupin pacientů bylo zvoleno pojmenování „epikardiální skupina“ pro ty, kteří podstoupili chirurgický proces implantace a „endokardiální skupina“ pro ty, kteří absolvovali standardní endovazální výkon. V této souvislosti však takovou pracovní terminologii nepovažuji za příliš šťastnou, protože z anatomického principu, kdy srdeční cévy probíhají po povrchu srdce, je i endovazálně zavedená stimulace z větvi vena cordis magna vlastně epikardiální stimulací, kdy vektor šíření vzruchu probíhá od epikardu k endokardu. Vhodnější by jistě bylo definovat skupiny podle způsobu implantace jako „epikardiální a endovazální“.

Soubor pacientů zároveň umožňuje sledování dalších hlavních cílů, tj. porovnání elektrických parametrů epikardiálních elektrod od různých výrobců či vztáhnout hodnoty stimulačních parametrů k dalším klinickým či demografickým faktorům.

Za sekundární cíle je označena identifikace příčin neúspěchu endovazální implantace levokomorových elektrod, porovnání resynchronizačního efektu u obou sledovaných skupin či porovnání bezpečnosti výkonu katetrizační versus chirurgické implantace.

Design studie je zajímavý, kdy každému pacientovi, který podstoupil chirurgickou implantaci je z širokého poolu pacientů po katetrizační implantaci levokomorové elektrody přiřazen pacient stejných vstupních kritérií, čímž je zajištěna nebyvalá homogenita obou sledovaných skupin.

V přehledu dosavadní vlastní publikační činnosti autor dokladuje celkem 17 prací, ve třech z nich je prvním autorem. Celkem 12 z nich je publikováno v časopise s IF. Dvě publikace vycházejí přímo z tématu zde hodnocené dizertační práce. Dalších 8 kongresových sdělení dokládá trvalou a systematickou publikační aktivitu.

**K uvedené práci mám 3 otázky:**

1. Autor uvádí, že jednou z příčin dysfunkce sinoatriálního uzlu je přítomné srdeční selhání, které vede sekundárně k poruchám tvorby i šíření vzruchu v různých etážích převodního systému srdečního a k přítomnosti „tichých míst“, s chyběním elektrické aktivity. Je tento stav zodpovědný za vzácný elektrokardiografický obraz tzv. sinoventrikulárního vedení? Byl v průběhu studie někdy tento jev pozorován?
2. Jaký je názor autora na implantaci biventrikulárního stimulačního systému u pacientů s chronickou fibrilací síní? Lze u těchto pacientů predikovat non-respondenci?

Na str. 21 je publikována přehledná tabulka 14ti významných světových studií zabývajících se resynchronizační léčbou vč. zařazovacích kritérií. Obecně přijatých kritériem je šířka komplexu QRS větší než 120ms. Dvě z uvedených studií pracují s pacienty s chronickou fibrilací síní a obě shodně uvádí vstupní kritérium šířky komplexu QRS 200ms. Jaký je benefit SRL u pacientů s chronickou fibrilací síní a šířkou komplexu QRS v rozmezí 120-200ms?

3. Při srovnání vývoje sledovaných stimulačních parametrů u elektrod různých výrobců byl u dvou (CapSure EPI 4968 a Myopore BI) ve srovnání s ostatními zjištěn signifikantní nárůst energetické náročnosti jednoho impulsu. Je tento nálezný důvodem k vyřazení těchto elektrod ze spektra možných alternativ, či mají snad jinou výhodu, která by vyvážila tuto nevýhodu?

Jsem přesvědčen, že předložená práce je nadstandardní a svým charakterem splnila požadavky kladené na úroveň doktorandské disertace. Uchazeč prokázal širokou orientaci v dané problematice, hluboké znalosti a tvůrčí schopnosti. Doporučuji proto po následné úspěšné obhajobě podle paragrafu 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb. udělení titulu Ph.D.

V Olomouci 20. 3. 2016

  
Doc. MUDr. Čestmír Čihalík, CSc.