

Prof.dr hab.n.med.Andrzej Tomaszewski

Katedra i Klinika Kardiologii

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Ocena

pracy na stopień doktora nauk medycznych

lek.med. Havalá Dariusza Quawoqa

pt. „Ocena wskaźników prognostycznych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca kwalifikowanych do elektroterapii-rola nowych biomarkerów”.

Częstość występowania przewlekłej niewydolności serca sięga 1-2% populacji w krajach rozwiniętych, w Polsce dotyczy to około 1 miliona osób. U osób powyżej 70 roku życia ta częstość znacznie wzrasta do 10 %. Diagnostyką i leczeniem niewydolności serca zajmują się kolejne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, ostatnie z 2016 roku. Poza niezbędną i stale udoskonalaną farmakoterapią wzrasta rola elektroterapii. Dotyczy to przede wszystkim terapii resynchronizującej (Cardiac Resynchronisation Therapy - CRT). Jest to stosunkowo młoda metoda, gdyż pierwsza implantacja CRT nastąpiła w 1994 we Francji. Pomimo to wskaźniki śmiertelności chorych z przewlekłą niewydolnością serca są nadal bardzo wysokie.

W tym kontekście należy ocenić temat pracy doktorskiej lek. Dariusza Quawoqa jako bardzo aktualny. Jej zamierzeniem jest pomoc w wyodrębnieniu grupy chorych z niewydolnością serca i niekorzystnym rokowaniem. Tu wczesne i intensywne leczenie farmakologiczne, a u części terapia resynchronizująca mogą pomóc w poprawie rokowania. Uzasadnia to wprowadzenie nowych biomarkerów i ich ocenę w tym aspekcie. Na podkreślenie zasługuje szeroki wachlarz wykonanych przez Autora badań w postaci dużej ilości parametrów laboratoryjnych, echokardiograficznych oraz klinicznych (dystans 6-minutowego marszu, ocena w skali NYHA)

Przedstawiona do oceny praca zawiera 117 stron, w tym 23 tabele, 4 ryciny. Układ pracy jest typowy i obejmuje 10 rozdziałów.

W obszernym wstępie Autor przedstawia szereg kluczowych zagadnień rozpoczynając od definicji i klasyfikacji niewydolności serca, epidemiologii, etiologii oraz rokowania. Następnie zajmuje się diagnostyką niewydolności serca ze szczególnym uwzględnieniem badania echokardiograficznego, a zwłaszcza podstawami tego badania u kandydatów do terapii resynchronizującej. W dalszym ciągu wstęp zawiera krótki przegląd aktualnego leczenia farmakologicznego. Osobny rozdział dotyczy resynchronizacji w niewydolności serca z krótkim rysem historycznym i niezbędnymi szczegółami technicznymi zabiegu implantacji. Problemy i powikłania, kryteria odpowiedzi na CRT to kolejne zagadnienia omówione przez doktoranta. Oceniał on także znaczenie biomarkerów w niewydolności serca, ich znaczenie diagnostyczne i prognostyczne.

Głównym celem pracy była ocena wskaźników prognostycznych w dwóch grupach chorych z przewlekłą niewydolnością serca poddanych i niepoddanych leczeniu terapią resynchronizującą. Autor precyzuje go bardziej dokładnie w 4 celach szczegółowych z podkreśleniem roli nowych biomarkerów (kardiotrofiny, adiponektyny i GDF-15)

Rozdział „Materiał i metodyka badań” zajmuje 11 stron. Grupa chorych z niewydolnością serca jest reprezentatywna, odpowiednio dobrana i obejmuje 81 osób. Do grupy badanej spełniającej kryteria do implantacji CRT zaliczono 51 osób a do grupy kontrolnej niespełniającej tych kryteriów 30 osób.

Protokół badania jest obszerny, właściwie skonstruowany, obejmuje trzy wizyty: wstępną, po 6- i 12 miesiącach). Metodyka badań jest klarowna a użyte metody statystyczne dają gwarancję właściwej oceny uzyskanych wyników

W wynikach Autor przedstawił wyjściową charakterystykę grupy badanej i kontrolnej. Następnie porównał parametry laboratoryjne i echokardiograficzne w obserwacji 6-miesięcznej. Kolejna logiczna część to analiza zdarzeń klinicznych i wskaźników czynnościowych w obserwacji 6- i 12- miesięcznej. Całość tych wyników dało Autorowi podstawę do identyfikacji czynników rokowniczych w badanej grupie z niewydolnością serca po implantacji CRT.

Na podstawie przeprowadzonych badań autor wyciągnął 8 wniosków. Część z nich dotyczy znanego korzystnego wpływu terapii resynchronizującej (CRT) takich jak poprawa frakcji wyrzutowej lewej komory i zmniejszenia jej wymiaru. Następnym wnioskiem to istotne zwiększenie dystansu 6 minutowego

marszu i obniżenie liczby zgonów, hospitalizacji oraz wyładowań ICD w dalszej obserwacji.

Do wniosków nowatorskich o dużym znaczeniu klinicznym należy zaliczyć ocenę zachowanie się nowych biomarkerów (kardiotrofiny, GDF-15, adiponektyny) w poszczególnych grupach badanych. Trudno tu wyliczać je szczegółowo, ale podkreślenia wymaga ich znaczenie prognostyczne dla występowania złożonego punktu końcowego (zgon lub hospitalizacja, adekwatne wyładowania kardiowertera-defibrylatora). O ile było to znane w odniesieniu do NT-proBNP, (co również w swoich badaniach potwierdza) to badania nad nowymi biomarkerami stanowią oryginalny i najbardziej cenny dorobek Autora.

Dyskusja jest obszerna i stanowi szerokie omówienie tematu pracy w nawiązaniu do aktualnych danych literaturowych. Autor podkreśla znaczenie rosnącej liczby chorych z niewydolnością serca, ich złe rokowanie pomimo optymalnej terapii. W jej zakres wchodzi też nowoczesna terapia resynchronizująca (CRT) Podkreśla jednak, że populacja pacjentów kwalifikowanych do terapii resynchronizującej to jedynie 5-10% ogółu chorych. Uzasadnia to poszukiwanie nowych wskaźników prognostycznych w całej populacji chorych z przewlekłą niewydolnością serca ze szczególnym uwzględnieniem chorych mogących odnieść korzyść z CRT. Dyskusja zawiera interesujące dane dotyczące trzech nowych biomarkerów. Na bazie własnych wyników Autor wskazuje na ich znaczenie prognostyczne w poszczególnych grupach pacjentów porównując je z aktualnymi danymi piśmiennictwa.

Osobną pozycją w dyskusji jest analiza danych uzyskanych przy pomocy echokardiografii spoczynkowej i wysiłkowej. Tu Autor w grupie CRT (+) wykazał istotny wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory i zmniejszenie wymiarów końcowo-rozkurczowego i końcowo-skurczowego oraz objętości końcowo-rozkurczowej lewej komory. To istotna poprawa, nieobecna w grupie CRT(-) chociaż poddanej tej samej farmakoterapii.

Kolejną częścią jest identyfikacja niezależnych czynników rokowniczych powikłań w okresie 12-mcy w badanej grupie z uwzględnieniem wpływu CRT-D w nawiązaniu do wyników czołowych badań klinicznych

(Companion, REVERSE, MADIT-CRT). Poza opisanymi powyżej korzystnymi zmianami dotyczącymi lewej komory Autor zaobserwował wysoce znamienne przedłużenie dystansu testu 6-minutowego marszu w grupie CRT (+). Ilość

szczegółowych wniosków w tej pracy jest tak duża, że siłą rzeczy w recenzji jestem zmuszony do ograniczenia się do najważniejszych.

Dyskusję podsumowują praktyczne perspektywy rozwoju oceny wskaźników prognostycznych u chorych z niewydolnością serca kwalifikowanych do CRT. Na plus należy zaliczyć to, że Autor wymienił też ograniczenia wykonanej pracy.

Rozprawa zawiera także zwięzłe streszczenie i piśmiennictwo. Dobór piśmiennictwa jest staranny i zawiera 134 pozycje zamieszczone prawidłowo w treści pracy.

Z uwag, które należałoby uwzględnić, a jednocześnie nie mających wpływu na całość mojej oceny tej pracy wymienię:

- na str. 3 zostały nie usunięte uwagi techniczne dot. rycin 1, 2, 3, 4;
- w piśmiennictwie powtórzona jest praca nr 61 i 122;
- piśmiennictwo cytuje kilka podręczników np. 6, 9, 11, 54, ale brak jest dokładnych stron, z których autor korzystał;
- str. 25 należałoby zaznaczyć, że w kwalifikacji do CRT najważniejsza jest asynchronia śródkomorowa;
- str. 28 przy omawianiu zasad implantacji elektrody lewokomorowej nie wspomniano, że przy niekorzystnej anatomii żył wieńcowych jedyną alternatywą pozostaje implantacja elektrody nasierdziejowej;
- str. 32 w powikłaniach odległych implantacji CRT nie wspomniano o odektrodowym zapaleniu wsierdzia (określenie infekcja łoża stymulatora i jej powikłania to za mało);
- drobne błędy literowe.

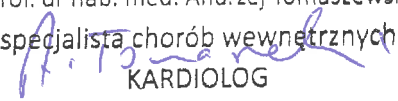
Podsumowując praca jest napisana poprawnym językiem. Badania są zaplanowane logicznie i prawidłowo używając nowoczesne metody badawcze. Opracowanie statystyczne w pełni pokrywają się z wyciągniętymi wnioskami. Należy podkreślić dużą wartość poznawczą i praktyczną tej pracy, jest to samodzielne i oryginalne osiągnięcie Doktoranta. Autor posiada zdolność prawidłowego zaplanowania prowadzenia badań naukowych a także ich obiektywnej oceny.

Stwierdzam, że praca lek.med. Havalá Dariusza Quawoqá pt. „Ocena wskaźników prognostycznych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca kwalifikowanych do elektroterapii-rola nowych biomarkerów” w pełni odpowiada warunkom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk

medycznych i pozwalam sobie wnioskować Radzie Nauk Medycznych Wydziału Lekarskiego Łódzkiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Autora do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Praca ta spełnia wymogi określone w art.13 ust.1 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki w związku z art.179 ust.1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 Przepisy wprowadzające ustawę-Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.z 2018r. poz.1669).

Pracę oceniam bardzo wysoko i wnoszę o jej wyróżnienie.

Lublin 29.07.2020 r.

Prof. dr hab. med. Andrzej Tomaszewski
specjalista chorób wewnętrznych

KARDIOLOG
4065903

Andrzej Tomaszewski