

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. med. Havała Dariusza Qawoqą
„Ocena wskaźników prognostycznych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca
kwalifikowanych do elektroterapii – rola nowych biomarkerów.”

Promotor: prof. dr hab. n. med. Jarosław D. Kasprzak

Celem pracy u chorych z ciężką przewlekłą niewydolnością serca kwalifikowanych do terapii resynchronizującej w porównaniu do pacjentów z niewydolnością serca niepoddawanych takiemu leczeniu była:

- analiza wartości rokowniczej wybranych wskaźników biochemicznych (z uwzględnieniem wybranych biomarkerów: kardiトロfiny, adiponektyny i GDF-15)
- analiza wartości rokowniczej licznych parametrów echokardiograficznych
- identyfikacja niezależnych czynników rokowniczych powikłań sercowo-naczyniowych w obserwacji 12-miesięcznej
- identyfikacja czynników prognostycznych poprawy klinicznej po zastosowaniu terapii resynchronizującej.

Autor stwierdził m.in., że stężenie kardiトロfiny i hematokryt są czynnikami prognostycznymi hospitalizacji 12-miesięcznej obserwacji, stężenie GDF-15 jest niezależnym czynnikiem prognostycznymi występowania adekwatnego wyładowania kardiowertera-defibrylatora (ICD) w 12-miesięcznej obserwacji, zaś stężenie GDF-15, kardiトロfiny i NT-proBNP są czynnikami prognostycznymi złożonego punktu końcowego (zgon, hospitalizacja, adekwatne wyładowania ICD) w 12-miesięcznej obserwacji. Autor stwierdził ponadto, że płeć męska, frakcja wyrzutowa lewej komory, stężenie GDF-15 i

przebyta angioplastyka wieńcowa są niezależnymi czynnikami odpowiedzi klinicznej i echokardiograficznej na terapię resynchronizującą.

Rozprawa doktorska jest napisana jasno i przejrzysto. We wstępie nakreślono szeroko teoretyczne podstawy dla wybranego tematu. Wyjaśniono patofizjologiczne podstawy niewydolności serca i miejsca różnego rodzaju markerów i biomarkerów w tej grupie chorych. We wstępie można było oczekiwać jeszcze krótkiego akapitu opisującego dlaczego wybrano takie a nie inne biomarkery i jakie jest podłoże patofizjologiczne do ich potencjalnego zastosowania w niewydolności serca.

Metodyka jest napisana wyczerpująco, szczegółowo. Uwagi do kryteriów włączenia oraz do obliczeń statystycznych – poniżej.

Wyniki są przedstawione starannie, w logicznym porządku, podzielone na podrozdziały. Jest dużo tabel pozwalających na niezależne spojrzenie na opisane wyniki.

Dyskusja podsumowuje uzyskane wyniki. Są też opisane ograniczenia badania.

Zalety pracy.

Należy podkreślić, że praca doktorska dotyczy grupy pacjentów z najbardziej zaawansowanymi urządzeniami wszczepialnymi stosowanymi do leczenia najtrudniejszej grupy chorych w elektroterapii – pacjentów z niewydolnością serca. Zabiegi tego typu są trudne i czasochłonne, wykonywane jedynie w przez doświadczonych operatorów w wybranych ośrodkach. Gromadzenie informacji na temat wyników leczenia własnych pacjentów przyczynia się do poprawy jakości zabiegów w danym ośrodku i poprawy efektów leczenia.

Głównym problemem pracy doktorskiej jest relatywnie mała liczba pacjentów, natomiast imponuje liczba wykonywanych badań – zarówno obrazowych (echokardiografia spoczynkowa i z dobutaminą), jak i badań laboratoryjnych.

Materiał badawczy nie jest zamknięty – zachęcam autora do kontynuowania obserwacji pacjentów i rejestrowania incydentów sercowo-naczyniowych.

Wydaje się również, że istotną wartością byłaby łączna analiza całej grupy (CRT+ i CRT-) – markerów prognostycznych echokardiograficznych i biochemicznych.

Kilka uwag dotyczących pracy doktorskiej:

1. Kwalifikacja do badania – w kryteriach włączenia (punkt 5.2, str 38) autor pisze, że kwalifikował jedynie chorych w klasie III wg NYHA. Jednak w tabelach w wynikach autor pokazuje, że byli też chorzy w klasie II i IV (co jest skądinąd poprawną kwalifikacją).
2. Co z pacjentami z migotaniem przedsionków? Czy chorzy z przetrwałym/utrwalonym migotaniem przedsionków byli kwalifikowani do badania? Co ze złożonymi parametrami echokardiograficznymi, dla których wymagany jest stabilny odstęp RR?
3. Nie ma informacji kiedy pacjenci byli rekrutowani do badania.
4. Nie ma informacji na temat programowania urządzeń. Czy był jeden standard programowania? Czym było optymalizowane programowanie CRT-D? Może to mieć znaczenie zarówno przy ocenie pod kątem poprawy klinicznej jak i przy np. częstoci interwencji urządzeń.
5. W pracy doktorskiej jest mowa jedynie o adekwatnych wyładowaniach ICD. Jak była klasyfikowana i czy była uwzględniana stymulacja antyarytmiczna (ang. antitachycardia pacing, ATP)?

6. Analiza statystyczna. Jest cały długi akapit na temat krzywych ROC i ich interpretacji.
W pracy nie była ta analiza zastosowana – nie ma krzywych ROC w wynikach.
7. Jest dużo punktów końcowych badania (aż 10), co powoduje, że czasem trudno się zorientować co jest zasadniczym celem pracy i co jest podstawowym wynikiem pracy.
8. W charakterystyce pacjentów brakuje w moim przekonaniu kilku parametrów:
 - obecność migotania przedsionków,
 - precyzyjna informacja czy niewydolność serca jest spowodowana chorobą wieńcową czy kardiomiopatią inną niż niedokrwienne,
 - implantacja urządzenia w prewencji pierwotnej czy wtórnej.
9. Wyniki – analiza zgonów. Wydaje się że przy takiej liczności analiza zgonów zarówno w grupie CRT (+), jak i CRT (-) nie ma sensu (3 vs. 48 chorych i 4 vs. 26 chorych) – tabela 14 i 15.
10. Odcinek PQ (tabela 4) – czy odstęp PQ?

Podsumowanie

Rozprawa doktorska napisana jest poprawnie metodologicznie i zgodnie z przyjętymi schematami. Wskazuje na dużą wiedzę autora oraz znajomość zasad prowadzenia badań naukowych.

Składam wniosek do Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. med. Havalą Dariusza Qawoqą do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Warszawa 7.09.2020

Dr hab. n. med. Marek Kiliszek

Wojskowy Instytut Medyczny,

04-141 Warszawa, ul. Szaserów 128

