

Prof. dr hab. med. Romuald Ochotny  
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu  
61-848 Poznań, ul. Długa 1/2, tel. (61) 8549146, faks. (61) 8549094

Sz. Pani

Prof. dr hab. med. Agnieszka Piastowska-Ciesielska  
Prodziekan ds. Nauki Wydziału Lekarskiego  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Poznań 25.8.23 r.

Szanowna Pani Profesor,

uprzejmie proszę o przyjęcie dokonanej przeze mnie recenzji rozprawy doktorskiej pt.: „Ocena skuteczności terapii przy użyciu wszczepialnych kardiowerterów- defibrylatorów u pacjentów z niewydolnością serca o etiologii niedokrwiennej i innej niż niedokrwienne”, której Autorem jest lek. Krystian Bojko.

Z wyrazami szacunku,



Prof. dr hab. med. Romuald Ochotny  
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu  
61-848 Poznań, ul. Długa 1/2, tel. (61) 8549146, faks. (61) 8549094

Recenzja rozprawy doktorskiej:

„Ocena skuteczności terapii przy użyciu wszczepialnych kardiowerterów-defibrylatorów u pacjentów z niewydolnością serca o etiologii niedokrwiennej i innej niż niedokrwienność” autorstwa lek. Krystiana Bojko.

Niewydolność serca, nagły, z powodu arytmii, zgon sercowy to wyzwania współczesnej kardiologii. Nowoczesne leczenie farmakologiczne i użycie wszczepialnych urządzeń antyarytmicznych zdecydowanie zmieniło los pacjentów z niewydolnością serca. Niemniej, choroba podstawowa leżąca u podłoża niewydolności i jej następstwa wpływają na przebieg kliniczny w kolejnych latach życia i nadal trudno do końca przewidzieć wszystkie zdarzenia, w tym potencjalnie letalne arytmie. Jak znaleźć pacjentów szczególnie zagrożonych? Jeśli w przypadkach z przebyłym zatrzymaniem krążenia postępowanie jest jasne, to rokowanie i wybór metody leczenia, przede wszystkim zabiegowego (implantacja urządzeń antyarytmicznych – CIED, ablacja), w przypadku pacjentów z niewydolnością serca, którzy nie doznali takich arytmii jest trudne i stanowi nadal wyzwanie. Jakie przyjąć wskaźniki prognostyczne? Nieco zaskakujące, ale z wielu wskaźników ostały się ogólne, proste (jak się wydaje) dwa: klasa NYHA i frakcja wyrzucania lewej komory (LVEF). Wiele innych wyrafinowanych wskaźników nie znalazło miejsca w praktyce klinicznej, być może wobec trudności w zapewnieniu bardzo wiarygodnych wyników (choćby w przypadku analiz elektrokardiograficznych).

Przedstawiona do recenzji rozprawa zajmuje się właśnie problemem poważnych zdarzeń arytmicznych u pacjentów z niewydolnością serca. Już z tytułu lektura zapowiadała się bardzo ciekawie. Co powoduje, że pacjenci z niewydolnością serca, leczeni stosownie do zasad opartych na współczesnych dowodach naukowych (farmakoterapia, wszczepienie urządzeń antyarytmicznych, także z funkcją resynchronizującą) są nadal zagrożeni zgonem, nie tylko z powodu arytmii?

Celem badania była próba określenia grupy pacjentów z niewydolnością serca z LVEF w przedziale 30-35%, o etiologii niedokrwiennej (ICM) i nie-niedokrwiennej (NICM), która odniosłaby korzyści z wszczepienia ICD, uwzględniając etiologię niewydolności serca. To bardzo istotna, złożona i różnorodna grupa chorych z pogranicza wskazań. Głównym punktem oceny było wystąpienie pierwszorzędowego punktu końcowego, za który przyjęto obecność groźnej dla zdrowia i życia arytmii komorowej (częstoskurcz komorowy/migotanie komór, VT/VF), prawidłowo rozpoznanej i przerwanej przez kardiowerter – defibrylator terapią nisko lub wysokoenergetyczną albo kardiowersją klasyczną prądem czy lekami antyarytmicznymi

Wstęp do dysertacji jest wystarczający w treści dla wyjaśnienia istoty problemu i wprowadzenia do rozprawy.

Do badania włączył 161 pacjentów (z przewagą mężczyzn) leczonych i z powodu ostrej i przewlekłej niewydolności serca, w ramach profilaktyki pierwotnej nagłego zgonu sercowego (SCD), z LVEF w zakresie 30-35% klasie II-III wg NYHA. Dominowała etiologia niedokrwienna - 69,57% przyczyn niewydolności serca, zaś nie-niedokrwienna stanowiła 30,43% badanej populacji. Średnia LVEF w całej badanej grupie wynosiła 31,75 ±2,06% (LVEF w grupie z niedokrwiennym uszkodzeniem lewej komory 31,28%, a w nie-niedokrwiennym uszkodzeniu lewej komory 31,57%). Grupy nie różniły się

zakresie w parametrów – demograficznych, klinicznych (przebyty udar mózgu, obecność chorób płuc, chorób tętnic obwodowych, przewlekła choroba nerek, napadowe migotanie przedsionków, klasa niewydolności serca), elektrokardiograficznych i echokardiograficznych..

Pacjenci byli leczeni w sposób nie odbiegający od innych badanych populacji, zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w okresie realizacji programu. Zwraca uwagę, że 94% badanych miało implantowany układ jednojamowy komorowy kardiowertera-defibrylatora i wyjściowo nie było wśród badanych pacjentów przypadków z blokiem lewej odnogi (LBBB).

Badanie w latach 2012 - 2018 miało charakter retrospektywny. Przeanalizował dokumentację chorych z okresu leczenia szpitalnego i obserwacji ambulatoryjnej (kontakt telefoniczny z badanymi i ich rodzinami celem zgromadzenia danych) w okresie śr. 4 lat. Od 2019 r. badanie miało charakter prospektywny. Oceniał występowanie adekwatnych interwencji ICD - nisko- i wysokoenergetycznych. Zastosował dobrze dobrane metody oceny klinicznej i laboratoryjnej. Badanie echokardiograficzne wykonywane było średnio ok. rok od implantacji urządzenia.

Zastosował adekwatne metody oceny statystycznej.

Obserwacja w dość długim okresie czasu pozwoliła Doktorantowi na zebranie bardzo wielu informacji, których prezentacja, wymaga umiejętnego wyboru i syntezy, aby nie zniweczyć wartości osiągnięcia przez zmniejszenie łatwości w śledzeniu wyводу badawczego. Stąd, pomocny jest podrozdział „Podsumowanie wyników”. Najważniejsze spostrzeżenia: adekwatna terapia kardiowertera - defibrylatora wystąpiła u 55 pacjentów (u 44 pacjentów w strefie VT, u 9 arytmie komorowe tylko w strefie VF). Adekwatne interwencje ICD odczytywane w pamięci urządzenia ICD wystąpiły statystycznie częściej u pacjentów bez wywiadu nieutralonego częstoskurczu komorowego (nsVT),

niezależnie od etiologii uszkodzenia mięśnia sercowego. W tej grupie pacjentów nie stosowano leczenia antyarytmicznego amiodaronem. Częstsze, choć nieistotnie statystycznie, wystąpienie VT lub VF w pamięci ICD stwierdzano u pacjentów z niewydolnością niedokrwinną u płci męskiej i w wieku średnio 63 lat. Poprawę LVEF, w ocenie echokardiograficznej dokonanej średnio około roku od wszczepienia ICD, obserwowano w obu grupach, lecz znamienne częściej u pacjentów z IHD. Znacznie wyższy procent poprawy LVEF wystąpił u osób, u których nie odnotowano VT lub VF. Ciekawe są obserwacje nt. zależności pomiędzy obecnością w „wyjściowym” ekg badanych bloku prawej odnogi pęczka Hisa (RBBB) a częstoskurczami komorowymi (VT) występującymi w strefie detekcji ICD. U pacjentów z obecnym w elektrokardiogramie RBBB częstoskurcz komorowy występował rzadziej niż u pacjentów bez bloku. Pewnie warto poświęcić temu dodatkowe, wnikliwe i szersze rozważania.

W badaniu nie udało się określić z istotnością statystyczną czynnika(ów) ryzyka wystąpienia groźnych komorowych zaburzeń rytmu, a co za tym idzie wyselekcjonować osób, które z dużym/większym prawdopodobieństwem skorzystałyby z wszczepienia ICD. Nie udowodniono również, że pacjenci z NICM i LVEF w zakresie od 30% do 35% rzadziej odnoszą korzyści z ICD. Zgadzam się ze stwierdzeniem Doktoranta, że uwzględnianie wielkości LVEF w przedziale 30%-35% jako głównego dyskryminatora i czynnika predykcyjnego korzyści z wszczepienia ICD w grupie osób z NICM jest niewystarczające, co ma pewnie związek z niejednorodnością grupy kardiomiopatii nie-niedokrwiennej. Pacjenci o pewnym profilu klinicznym (z wydolnymi nerkami, w niższej klasie NYHA, z QRS<120 ms) odnosili większą korzyść z wszczepienia ICD.

Na podstawie analizy wyników Doktorant sformułował 6 wniosków, które są moim zdaniem stwierdzeniami czy podsumowaniami spostrzeganych

wyników, tzw. wnioskami wynikowym (np. nie wykazano, poprawa wystąpiła, itd). No może poza ostatnim. Są one dość oczywiste dla klinicysty ale stanowią dowód istotny klinicznie i ze względów utylitarnych.

Dla mnie podstawowy, pozwolę sobie na takie stwierdzenie, prawdziwy wniosek znajduję w dyskusji i już o nim wspominałem. W badaniu nie udało się zdecydowanie (z potwierdzeniem statystycznym) scharakteryzować czynnika ryzyka wystąpienia groźnych komorowych zaburzeń rytmu, a co za tym idzie lepiej wybrać pacjentów, którzy odnieśliby większe korzyści ze wszczęcia ICD. Nie udowodniono również, że pacjenci z NICM i LVEF w zakresie od 30% do 35% rzadziej odnoszą korzyści z ICD.

Badanie obejmuje okres 4 lat obserwacji. To i długo i krótko. W tym czasie Autor borykał się z problemami, o których wspomina w podrozdziale „Ograniczenia metody”: zmieniające się zalecenia i wprowadzenie najnowszych grup leków w leczeniu niewydolności serca. Dlatego trzeba patrzeć na pracę jako badanie, które zrealizował Doktorant zgodnie z założeniami, prawidłowo zebrał materiał, zanalizował i podsumował los pacjentów leczonych z zgodnie z obowiązującymi ówczesnie zasadami.

Warte byłoby dodać kilka słów wyjaśnienia do pojawiającej się na str. 52 informacji o 6 pacjentach (po 3 pacjentów z każdej grupie), u których zmieniono kwalifikację do leczenia CIED (rozwój zaburzeń przewodnictwa pod postacią bloku przedsionkowo-komorowego i wysoki odsetek stymulacji prawokomorowej) i implantowano u nich nowe urządzenia pracujące w układzie resynchronizującego ICD. Pytanie, kiedy to nastąpiło i czy miało możliwy wpływ na wyniki, choć mała liczna przypadków pewnie nie.

Dyskusja zawarta w pracy świadczy o znajomości tematu pracy, umiejętności porównywania danych, dobrym przeglądzie wiedzy literaturowej.

Na koniec uwagi:

- brakuje danych na temat leczenia inwazyjnego pacjentów z niedokrwioną niewydolnością serca – Autor rozważa (str. 62-63) poprawę funkcji lewej komory (poprawa EF) zależnie od wykonanej rewaskularyzacji po co najmniej 3 miesiącach przed wszczepieniem ICD,
- przedstawianie w pracach, także i tej, „gotowych” wykresów z programu statystycznego, słuszne w sferze dokumentacyjnej, wydaje mi się daleko idącym uproszczeniem. Można by w przypadku zmian nieistotnych z nich zrezygnować i ograniczyć się do informacji w tekście (może zamieścić wspólnie na końcu pracy jako dokumentację).
- na koniec, drobnostka: „waga” (w tabeli 7.) – to jednak przyrząd do ważenia a nie masa ciała, o którą w tym przypadku najpewniej chodzi.

Dysertacja przedstawiona jest jako klasyczna rozprawa doktorska, zawarta na 90 stronach. Napisana jest poprawnym językiem, choć można dyskutować nad swobodą w operowaniu frazami (choćby niezręczności jak: „nie-leczony”, czy powtarzające się stwierdzenia).

Piśmiennictwo w liczbie 112, w zasadzie angielskojęzycznych, obejmuje najważniejsze publikacje z tematu pracy. Strona edytorska pracy, poza zgłoszonymi uwagami, jest bez zarzutu.

Doktorant prawidłowo sformułował cele pracy, zastosował bardzo dobrze dobrane metody badania, dokonał wnikliwej analizy. W tym względzie praca stanowi oryginalne rozwiązanie problemu, jest dowodem umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej i dowodzi znajomości przedmiotu badania i wiedzy z tego zakresu.

**Uważam, że praca spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych określone w art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595, z późn.zm.)**

Zwracam się do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Krystiana Bojko do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Poznań 25. 8. 2023r.

