

W-wa 28.08.2023

RECENZJA
rozprawy doktorskiej lekarza Krystiana Bojko
pt. " Ocena skuteczności terapii przy użyciu wszczepialnych kardiowerterów-
defibrylatorów u pacjentów z niewydolnością serca o etiologii niedokrwiennej
i innej niż niedokrwiennea."

Pomimo niezaprzeczalnych postępów w kardiologii, śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych wiedzic niechlubny prym. Rzeczywistość stawia ciągle nowe wyzwania, którym usiłujemy sprostać między innymi wykorzystując nowoczesne technologie. Przykładem jest nasilająca się pandemia niewydolność serca i wdrożenie do terapii wszczepialnych kardiowerterów defibrylatorów (ICD). Teoretyczne przesłanki wykorzystania ICD w profilaktyce wtórnej można by rzecz sprawdzają się i obowiązujące wskazania są akceptowalne. Natomiast do dziś budzi dyskusje kwalifikacja chorych do zabiegu wszczepienia ICD w ramach tzw. profilaktyki pierwotnej nagłego zgonu sercowego (SCD) , oparta o wartość frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF), parametr choć ilościowy to jednak niedoskonały, oraz ocenę kliniczną wyrażoną klasą NYHA a także etiologię rozpatrywaną w dwóch kategoriach (niedokrwiennea i nie-niedokrwiennea) co stanowi duże uproszczenie. Efektem tej kwalifikacji jest wszczepianie urządzeń u chorych, którzy mogą nie odnieść korzyści z tej terapii, a posiadanie urządzenia na stałe obciąża ich do końca życia. Jest to powód, dla którego uważam za uzasadnione zdefiniowanie przez lekarza Krystiana Bojko celów pracy o brzmieniu:

„Celem niniejszego badania była próba scharakteryzowania grupy pacjentów z niewydolnością serca z LVEF w przedziale 30-35%, która odniosłaby korzyści z wszczepienia ICD, uwzględniając etiologię niewydolności serca – niedokrwiennea vs. nie-niedokrwiennea”

Doktorant, w obszernym ale mimo to zwięzłym wprowadzeniu przeanalizował podstawowe dla jego pracy zagadnienia w stosownie zredagowanych podrozdziałach wstępu:

- „4.1 Rys historyczny
- 4.2 Nagły zgon sercowy
- 4.3 Badania kliniczne mające wpływ na zalecenia dotyczące stosowania ICD
- 4.4 Wszczepialny kardiowerter-defibrylator – problemy i wątpliwości kliniczne”

Autor trafnie podsumował obecny stan wiedzy w omawianym przedmiocie, zdefiniował hipotezę, na której oparto koncepcję pracy i uzasadnił podjęcie określonych w celach pracy szczegółowych kierunków badań.

Grupa badana składała się 161 pacjentów – kobiet i mężczyzn zakwalifikowanych do leczenia za pomocą ICD zgodnie z wytycznymi ESC dotyczącymi diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca z 2012 i 2016 r. – kryteria włączenia i wyłączenia nie budzą istotnych zastrzeżeń.

Badanie ma charakter w części retrospektywny a w części prospektywny. Harmonogram badań i procedury uwzględniają możliwości techniczno-organizacyjne i bazę dokumentacyjną Ośrodka, w którym pracuje Doktorant.

Opisana w pracy (dokładnie i przejrzysto) metodyka badań nie budzi zastrzeżeń poza tymi, które wynikają z natury badania retrospektywnego. Wykorzystane w pracy metody analizy statystycznej są poprawnie dobrane. Zastosowanie tych metod pozwoliło na uzyskanie wyników, które Autor przedstawił w sposób przejrzysty, staranny i rzetelny w odnośnym rozdziale uwzględniając imponującą liczbę analiz. Budzi uznanie klarowne usystematyzowanie tak dużej liczby danych w podrozdziały o zawartości zgodnej z intencjami zawartymi w przesłankach podjęcia badań i zdefiniowanych celach:

- „10.1 Grupa badana
- 10.2 Analiza porównawcza badanych grup: pacjentów z IIID vs. NICM
- 10.3 Występowanie adekwatnych interwencji ICD
- 10.4 Analiza wystąpienia interwencji adekwatnych w strefie VT i VF w zależności od charakterystyki demograficznej i klinicznej
- 10.5 Analiza wystąpienia interwencji adekwatnych w strefie VT w zależności od charakterystyki demograficznej i klinicznej
- 10.6 Analiza wystąpienia interwencji adekwatnych w strefie VF w zależności od charakterystyki demograficznej i klinicznej

11. Śmiertelność

Zwraca uwagę podrozdział „Podsumowanie wyników”, który wskazuje na nie często spotykaną umiejętność dokonania krytycznej syntezy wielu różnorodnych danych w kontekście celów pracy.

W obszernej dyskusji Doktorant wnikliwie przeanalizował uzyskane wyniki w świetle dostępnej literatury. Wykazał się głęboką znajomością odnośnego piśmiennictwa i zdolnością krytycznej oceny wartości własnych wyników. Szczególną zaletą dyskusji jest wszechstronna analiza obecnej filozofii definiowania dyskryminatorów odnoszenia korzyści z wszczepienia ICD w profilaktyce pierwotnej SCD zwłaszcza w grupie z nie-niedokrwienną niewydolnością serca. Autor słusznie ocenia istniejące procedury jako niedoskonałe i szeroko omawia dodatkowe kryteria, które należałoby brać pod uwagę w tym przedmiocie. Bardzo ważnym elementem dyskusji jest podniesienie konieczności wykorzystania, przed decyzją o wszczepieniu ICD, efektywnej, optymalnie długotrwałej, intensywnej farmakoterapii. Ze swej strony nie mogę nie dodać, że wdrożenie pełnego zakresu kompleksowej rehabilitacji po każdym zaostrzeniu niewydolności serca oraz przestrzeganie przez pacjentów zaleceń odnośnie odżywiania, aktywności fizycznej to również istotne czynniki w tym przedmiocie.

Wszechstronna, wnikliwa i krytyczna analiza zagadnienia będącego przedmiotem dociekań oparta na wynikach własnych i danych z piśmiennictwa umożliwiła zdefiniowanie przez doktoranta następujących wniosków:

1. Nie wykazano istotnej statystycznie zależności pomiędzy występowaniem groźnych dla życia arytmii komorowych a etiologią niewydolności serca u chorych z LVEF w przedziale od 30% do 35%.
2. Nie wykazano istotnej statystycznie zależności pomiędzy śmiertelnością a etiologią niewydolności serca (IID vs. NICM).
3. Poprawa LVEF wystąpiła statystycznie częściej u pacjentów z IID.
4. Jednocześnie z poprawą LVEF istotnie statystycznie zmniejszyła się częstość występowania VT lub VF. Znacznie wyższy procent średniej poprawy LVEF wystąpił u osób, u których nie odnotowano VT lub VF w trakcie obserwacji.
5. Adekwatne interwencje ICD odczytywane w pamięci urządzenia wystąpiły statystycznie częściej u pacjentów bez wywiadu nsVT, którzy nie byli leczeni amiodaronem, niezależnie od etiologii uszkodzenia mięśnia sercowego.
6. Współwystępowanie przewlekłej choroby nerek (definiowanej jako eGFR < 60 ml/min) u pacjentów z IIF niezależnie od etiologii było istotnym statystycznie czynnikiem złego rokowania wystąpienia zgonów.

Powyższe wnioski są zasadne i rzetelnie odzwierciedlają uzyskane wyniki co przede wszystkim świadczy o profesjonalizmie Doktoranta jako naukowca-badacza.

Z przedstawionych wyników i dyskusji wnioskuję, że we wniosku 6 należałoby uwzględnić również „starszy wiek”? Wydaje mi się również zasadnym umieszczenie we wnioskach stwierdzenia odnoszącego się bezpośrednio do celów pracy. Doktorant odniósł się do tego problemu ale w dyskusji pisząc:” W przeprowadzonym badaniu własnym nie udało się scharakteryzować z istotnością statystyczną czynnika ryzyka wystąpienia groźnych komorowych zaburzeń rytmu, a co za tym idzie wyselekcjonować osób, które z dużym prawdopodobieństwem skorzystałyby z wszczepienia ICD.” Uważam, że za ten rezultat, w części odpowiadają, obiektywne warunki brzegowe realizacji badania, na które doktorant nie miał wpływu, a z których doskonale zdawał sobie sprawę i świetnie zredagował w stosownym podrozdziale ”Ograniczenia metody” co też wysoko stawia jego walory jako badacza. W nawiązaniu do tego podrozdziału należy odnotować, że dokładna analiza wyników wskazuje na istnienie nieosiągających znamienności statystycznej trendów, które w przypadku badania wielośrodkowego i większej grupie badanej mogłyby osiągnąć znamienność statystyczną i umożliwić zdefiniowanie ciekawych wniosków. Natomiast, pewien niedosyt w metodyce oceny statystycznej budzi jednak brak analizy jedno i/lub wieloczynnikowej, czyli brak próby zdefiniowania niezależnych wskaźników warunkujących wystąpienie punktów końcowych.

Z obowiązku recenzenta odnotowuję, że w streszczeniu w języku angielskim uwzględniono dodatkowo wniosek nr 7?

Praca obejmuje 90 stron. Pod względem edytorskim jest wykonana wyjątkowo starannie. Układ pracy jest typowy dla rozpraw doktorskich. Praca jest napisana poprawną polszczyzną. Zawiera również streszczenie w języku angielskim. Dobór metod analizy i opracowanie statystyczne wyników są poprawne. Zwraca uwagę rzetelność prezentacji i omówienia wyników uwzględniająca tzw „limitation study”. Piętnaście tabel oraz 13 rycin a także wykaz skrótów ułatwia analizę przedstawionych wyników. Dyskusja wskazuje na znajomość poruszanych zagadnień i uwzględnia istotne pozycje (112 pozycji) piśmiennictwa światowego a także polskiego. Wnioski są zasadne, rzetelnie odzwierciedlają uzyskane wyniki i wpisują się w światową dyskusję na temat konieczności zmiany zasad kwalifikowania do wszczepienia ICD w ramach profilaktyki pierwotnej.. Podkreślenia wymaga wszechstronne, wielopłaszczyznowe i wielodyscyplinarne podejście do zagadnienia będącego przedmiotem dociekań Autora

Uważam, że praca jest samodzielnym dorobkiem Autora, stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, dowodzi umiejętności stawiania problemów badawczych, organizacji warsztatu badawczego, przedstawienia wyników badań i ich rzetelnej, krytycznej interpretacji. Praca odpowiada warunkom Ustawy o stopniach i tytule naukowym, warunkom wymaganym przy ubieganiu się o stopień doktora nauk medycznych.

Podjęcie problemu jakim jest konieczność poszukiwania nowych rozwiązań w strategii kwalifikowania do wszczepienia ICD w ramach profilaktyki pierwotnej oraz wszechstronne, wielopłaszczyznowe, krytyczne, wskazujące na dojrzałość Autora jako naukowca podejście do zagadnienia będącego przedmiotem dociekań skłania mnie do przedstawienia Wysokiej Radzie propozycji wyróżnienia pracy.

* * *

Wnoszę do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lekarza Krystiana Bujko do dalszych etapów przewodu doktorskiego



Prof. dr hab. n. med. Ryszard Piotrowicz