

dr hab. n. med. Piotr Buchta
III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii SUM
Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu
ul. M. Curie - Skłodowskiej 9, 41-800 Zabrze

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Moniki Zatorskiej-Berner

pod tytułem:

**„Ocena ogólnej sprawności i aktywności fizycznej u chorych z niewydolnością serca po implantacji kardiowertera-defibrylatora lub/i urządzenia do terapii resynchronizującej”
wykonanej pod opieką Promotora prof. dr hab. n. med. Iwony Cygankiewicz
opracowana na zlecenie Uniwersytetu Medycznego w Łodzi**

Podstawą formalną recenzji jest pismo Prodziekana ds. Nauki Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi Pana Prof. dr hab. n. med. Macieja Kupczyka o sygn. DL/1382/2024 z dnia 25.09.2024.

1. Ogólna charakterystyka pracy

Na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci obserwuje się stałe zwiększanie się populacji pacjentów z niewydolnością serca (NS), wynikający w dużej mierze z procesu starzenia się społeczeństwa. Pomimo znacznego postępu, jaki dokonał się w diagnostyce i terapii, niewydolność serca ciągle stanowi jeden z najistotniejszych problemów kardiologicznych

stanowiąc wyzwanie dla systemu ochrony zdrowia. Grupa ta jest obciążona szczególnie złym rokowaniem – zarówno w zakresie ryzyka nagłego zgonu sercowego (NZS), jak i częstych hospitalizacji oraz spadku jakości życia. Szacuje się, że około połowa chorych umiera w ciągu 5 lat od rozpoznania. Jedną z form prewencji NZS u chorych leczonych optymalnie farmakologicznie – o skuteczności udowodnionej w wielu badaniach obserwacyjnych i randomizowanych, rekomendowane w wytycznych międzynarodowych towarzystw kardiologicznych - jest implantacja kardiowertera – defibrylatora (ICD). Wszczepienie takiego urządzenia może odbywać się zarówno w ramach prewencji wtórnej – po wystąpieniu zagrażających życiu komorowych zaburzeń rytmu, jak i pierwotnej – u chorych z wysokim ryzykiem NZS, np. z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory lub w pierwotnych, uwarunkowanych genetycznie kardiomiopatiach. W przypadku chorych ze współistniejącą asynchronią skurczu komór, wynikającą z zaburzeń przewodnictwa śródkomorowego: bloku lewej odnogi pęczka Hisa istnieje możliwość implantacji urządzenia z opcją resynchronizacji (CRT-D). Implantacja CRT pozwala na odwrócenie asynchronii, a przez to na poprawę frakcji wyrzutowej lewej komory, redukcję stopnia niedomykalności mitralnej, a to w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia objawów HF i poprawy w zakresie obiektywnych mierników wydolności takich jak obniżenie stężenia peptydów natriuretycznych (NT-proBNP) i wydłużenie dystansu w teście marszu 6-minutowego. W codziennej praktyce klinicznej implantacje najczęściej wykonuje się endokardialnie, z dostępu przez wenesekcję żyły odpromieniowej lub nakłucie żyły pachowej lub podobojczykowej. Zabiegi te, choć nie są bardzo rozległymi, wymagają w okresie gojenia czasowego ograniczenia ruchomości w przylegającej obręczy barkowej. W perspektywie odległej niejednokrotnie pojawiającym się problemem po implantacji ICD jest samoograniczenie aktywności fizycznej pacjentów wynikające z obawy przed uszkodzeniem urządzenia lub przed interwencją ICD.

Leczenie chorób współistniejących stanowi wyzwanie w procesie terapeutycznym pacjentów z NS, stąd w zaleceniach towarzystw kardiologicznych uwzględniono odmienności farmakoterapii i dodatkowych metod leczniczych w populacjach chorych obarczonych istotnymi dla rokowania chorobami towarzyszącymi.

Zgodnie z przytoczonymi przez doktorantkę danymi choroby układu ruchu należą do najczęstszych chorób i dolegliwości zdrowotnych, wyprzedzając m.in. częstość występowania choroby wieńcowej. Stanowią tym samym istotny problem zdrowotny, szczególnie w populacji osób starszych, wpływając w znaczący sposób na jakość ich życia oraz codzienne

funkcjonowanie - poprzez ograniczenie zdolności do samodzielnej mobilności; co prowadzi do zwiększonego ryzyka upadków i złamań. Dodatkowo istotnym zjawiskiem obserwowanym u chorych z NS jest stopniowe osłabienie siły mięśniowej, nasilane przez brak aktywności wywołany chorobą podstawową jak i dolegliwościami w zakresie narządu ruchu. Pomimo tego faktu, obecność dolegliwości ze strony narządu ruchu nie była do tej pory raportowana w danych dotyczących charakterystyki klinicznej w dużych badaniach klinicznych i rejestrach chorych z ICD/CRT i niewydolnością serca. Tym samym częstość ich występowania w tej populacji pozostaje nieznana. Brak jest danych oceniających kompleksowo stan narządu ruchu i jego ograniczenia w tej grupie pacjentów. Co za tym idzie, wśród skal ryzyka oraz w wytycznych kardiologicznych praktycznie nie uwzględnia się współistnienia chorób układu ruchu. Brak jest również danych na temat wpływu wskaźników odzwierciedlających stan układu ruchu na przeżycie u chorych z HF po implantacji ICD/CRT.

W tym zagadnieniu mieści się przedstawiona do oceny rozprawa, w ramach której Autorka podjęła się poszerzenia wiedzy na temat istotności problemu współwystępowania ograniczeń ze strony układu narządu ruchu i potencjalnych barier w dostępie do fizykoterapii oraz oceny ogólnej sprawności i aktywności fizycznej u pacjentów z niewydolnością serca po implantacji ICD/CRT.

Wybór zagadnienia badawczego rozprawy doktorskiej należy uznać za trafny z naukowego i praktycznego punktu widzenia. Przedstawiona do recenzji rozprawa liczy 144 strony właściwej pracy. Praca jest utrzymana w klasycznym układzie obejmującym kolejno: spis treści (strony 4 i 5), wykaz skrótów (strony 6 i 7), wstęp (strony od 8 do 17), sformułowanie założeń i celów (strony 17 do 19), opis materiału i metody badania (strony od 19 do 54), przedstawienie wyników (strony 54 do 84), oraz ich omówienie wraz z dyskusją (strony 84 do 106), podsumowanie wyników, ograniczenia wraz z wnioskami (strony 106 do 113), spis piśmiennictwa obejmujący 170 pozycji (strony 113 do 127) w przeważającej części artykuły anglojęzyczne opublikowane na przestrzeni ostatnich lat, spis tabel (strony 127 do 129), spis rycin (strony 129 do 130), spis wykresów (strony 130 i 131), streszczenia w językach polskim (strony 131 do 137) i angielskim (strony 138 do 144).

Konstrukcja pracy badawczej i zakres dobranej literatury pozwalają wnosić o właściwym przygotowaniu merytorycznym Doktorantki do podjęcia tematyki badawczej. Proporcje objętościowe poszczególnych części pracy są prawidłowe.

2. Ocena części literaturowej - wstępu

W części literaturowej omówiono zagadnienia epidemiologiczne niewydolności serca, zalecane standardy leczenia z uwzględnieniem zabiegów z zakresu elektroterapii, współwystępowanie chorób układu ruchu - w tym ich epidemiologię w populacji osób starszych, powiązanie z niewydolnością serca oraz wzajemny wpływ na ograniczenie mobilności, jakość życia oraz ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń. Omówiono wstępnie możliwe formy oceny wydolności oraz aktywności pacjentów. Podkreślono potrzebę holistycznego i interdyscyplinarnego podejścia do chorych zalecanego w wytycznych towarzystw naukowych, przy jednoczesnym podkreśleniu braku danych odnośnie stanu układu ruchu u pacjentów z niewydolnością serca i ICD/CRT.

Podsumowując - we wstępie Autorka dość szczegółowo wytłumaczyła poszczególne zagadnienia odwołując się do danych literaturowych, usystematyzowała dotychczasową wiedzę, jednocześnie wskazując na uzasadnienie podjęcia badania w podjętym w dysertacji temacie. Oceniając przegląd literatury jako całość uważam, że jest spójny, dobrze skonstruowany i uzasadniony tematem pracy badawczej.

3. Ocena merytorycznej części rozprawy

Autorka przedstawiła kolejno założenia i cele pracy. Głównym celem tej pracy doktorskiej jest poszerzenie wiedzy na temat istotności problemu współwystępowania ograniczeń ze strony układu narządu ruchu i potencjalnych barier w dostępie do fizykoterapii oraz ocena ogólnej sprawności i aktywności fizycznej u pacjentów z HF po implantacji ICD/CRT.

Następnie w rozdziale „Materiały i metody. Badana populacja.” Autorka opisuje populację objętą analizą, kryteria włączenia oraz wyłączenia z badania, charakterystykę ogólną pacjentów, podaje numer zgody Komisji Bioetyki oraz formę wyrażania zgód przez chorych do brania w nim udziału.

W kolejnym rozdziale „Metody” opisano: zasady oceny klinicznej i badań dodatkowych pacjentów; dane demograficzne i medyczne, w tym współistniejące schorzenia układu ruchu oraz formy ich leczenia. Szczegółowo omówiono wykorzystane skale oceny: bólu (VAS), funkcjonowania (ICF), codziennej aktywności fizycznej (ankieta Frenchay, kwestionariusz wg. Duke - DASI), badania zakresu ruchu w stawach metodą SFTR wraz z zakresem norm, badania

siły mięśniowej (wg. testu Lovetta), oceny równowagi i ryzyka upadków (test RFT) oraz wielowymiarowej sprawności fizycznej osób w starszym wieku (SFT). Opisano formy uzyskiwania informacji o dobowej aktywności (wskaźnik DAI) z urządzeń wszczepialnych oraz analizy przeżycia i zdefiniowanych punktów końcowych. Na końcu rozdziału opisano zastosowane metody analizy statystycznej.

Rozdział ten został napisany w opinii recenzenta w sposób prawidłowy, bardzo szczegółowy, pozwalający na wierne odtworzenie warunków badania lub jego kontynuację według przedstawionego opisu oraz załączonych rycin.

W rozdziale „Wyniki” przedstawiono szczegółową charakterystykę kliniczną pacjentów. Do badania włączono 52 pacjentów (42 mężczyzn) w wieku od 55 do 85 lat (średnia 71 ± 7 lat) z NS w przebiegu kardiomiopatii niedokrwiennej (75%) lub nieniedokrwiennej z LVEF od 15 do 35 % (średnio $28 \pm 5\%$), po implantacji ICD/CRT w ciągu ostatnich 24 miesięcy

Porównano dane uzyskane z wywiadów: 61,5% chorych zgłaszało problemy w zakresie narządu ruchu i związane z tym dolegliwości bólowe przed implantacją wszczepialnego urządzenia. Odsetek pacjentów skarżących się na dolegliwości bólowe po implantacji wzrósł do 77%. Ponad połowa 56% pacjentów po zabiegu wszczepienia ICD/CRT nadal pozostała pod opieką specjalistów zajmujących się leczeniem narządu ruchu. Jednakże odnotowano spadek udziału w procesie rehabilitacji w warunkach ambulatoryjnych o 46%, leczenia uzdrowskiego o 55%. Zaprzestano zlecania zabiegów pola magnetycznego i elektroterapii, odnotowano spadek o: 92% zastosowania terapii ultradźwiękami; o 82% światłolecznictwa, i o 69% w zakresie laseroterapii.

Doktorantka podała szczegółowo analizę stopnia nasilenia bólu wraz z lokalizacją ich występowania, wyniki analiz powyżej wymienionych wskaźników aktywności, nie stwierdzając zależności statystycznych pomiędzy wartościami wskaźnika Frenchay a charakterystyką kliniczną pacjentów oprócz częstszego występowania objawów w III klasie NYHA u pacjentów z niskim wskaźnikiem FAI. W miejscu tym doktorantka odnosi się do Wykresu nr 6, na którym brak jednak przedstawienia występowania objawów wg. skali NYHA, przytoczone wartości liczbowe (38 vs 13%, $p=0,34$) nie osiągnęły poziomu założonej istotności statystycznej. Sugeruję zwrócić uwagę na numeryczną różnicę wartości z podkreśleniem braku istotności statystycznej w tym miejscu.

W zakresie korelacji z obrazem klinicznym wskaźnik DASI istotnie korelował z wartościami GFR ($r = 0,54$, $p < 0,01$), w grupie z niskim wskaźnikiem DASI było 69% chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, w porównaniu z 19% w porównaniu z grupą chorych z wyższymi wartościami ($p < 0,001$). Kolejno przedstawiono wyniki pomiarów zakresu ruchu oraz siły mięśniowej. Znaczące ograniczenie zakresu ruchu czynnego odnotowano u 42%, zaś osłabienie siły mięśniowej odnotowano u 38% pacjentów. Nieprawidłowy wynik statycznego testu wskazującego na zaburzenia równowagi osiągnęło 40% badanej populacji. W omówieniu SFT (Senior Fitness Test) podkreślono, że w badanej grupie nie było nawet jednego pacjenta, którego wyniki mieściłyby się w granicach normy dla wieku i płci we wszystkich pięciu omawianych testach. W zakresie analizy DAI mediana aktywności wyniosła 120 minut, zależności DAI od charakterystyki klinicznej istotne korelacje stwierdzono w odniesieniu do wieku, LVEF, stężeń NT-proBNP i GFR. W dalszej części Autorka podaje wyniki analizy wpływu nieprawidłowości w zakresie narządu ruchu na wskaźniki aktywności i wydolności stwierdzając szereg istotnych statystycznie zależności.

W kolejnym podrozdziale przedstawiono analizę przeżycia w rocznej obserwacji stwierdzając dwa zgony oraz dodatkowo cztery hospitalizacje z powodu nasilenia objawów niewydolności serca. Pacjenci, którzy osiągnęli punkt końcowy charakteryzowali się istotnie niższą LVEF (21,1% vs 28,8%, $p < 0,01$), wyższymi stężeniami NT-proBNP oraz częstszym występowaniem przewlekłej niewydolności nerek (39% vs 84%, $p = 0,040$). Chorzy ci wykazywali także trend w kierunku częstszego występowania cukrzycy i przebytego udaru. Pacjenci, którzy zmarli lub byli hospitalizowani w trakcie rocznej obserwacji charakteryzowali się niższymi wartościami wskaźnika aktywności dobowej (98 minut vs 134 minuty), ale różnice te nie osiągnęły istotności statystycznej ($p = 0,128$). Jednoczynnikowa analiza przeżycia Coxa wykazała, że niska LVEF (<25%), wysokie stężenia NT-proBNP (>2650 pg/ml - górny kwartyl) i cukrzyca były istotnymi czynnikami prognostycznymi wystąpienia punktu końcowego. W analizie wieloczynnikowej jedynie wysokie wartości NT-proBNP były niezależnym czynnikiem rokowniczym wskazującym na ponad 7-krotne ryzyko wystąpienia hospitalizacji z powodu nasilenia HF lub zgonu w trakcie rocznej obserwacji.

Dane zostały przedstawione w czytelnych tabelach, rycinach oraz na wykresach. Jedynie na wykresie nr. 4 (strona 60 i 61) brakuje opisu osi pionowych - domyślam się, że przedstawiono na nich liczby pacjentów – warto uzupełnić.

W pracy Autorka odnosi się wielokrotnie do oceny funkcji nerek w oparciu o oznaczone wartości GFR. Przypuszczam, w oparciu o bieżące praktykę kliniczną, że przedstawione wartości odnoszą się do ocenianego na podstawie obliczeń ze wzorów parametru eGFR (ang. estimated glomerular filtration rate), z jednostką ml/min/1,73 m². W takim przypadku warto byłoby zawrzeć taką informację w publikacji pracy.

Dla pełniejszego podania wyników – dla danych bez rozkładu normalnego (np. stężenie NT-proBNP, strona 54) sugeruję podać wartość mediany wraz z kwartylami.

W dyskusji Doktorantka odniosła się kolejno do otrzymanych wyników, prawidłowo zestawiając i porównując je w sposób logiczny i spójny z wcześniejszymi danymi literaturowymi oraz doświadczeniami pracy klinicznej. Rozprawę doktorską wieńczy podsumowanie, szczegółowe omówienie ograniczeń oraz wnioski. Wnioski te są adekwatne do zadanych celów i odpowiadają na postawione pytania.

W pracy natknąć się można na drobne niedoskonałości interpunkcyjne i fleksyjne. Podkreślić jednak należy, że łączna liczba tego typu potknięć przy całej objętości pracy jest niewielka i nie wpływa w najmniejszym stopniu na moją ocenę rozprawy, dlatego ich wykaz zawarłem w załączeniu. Graficzna strona rozprawy została opracowana z wymagającą podkreślenia starannością edytorską.

4. Podsumowanie

Podsumowując niniejszą recenzję rozprawy doktorskiej **mgr Moniki Zatorskiej-Berner** pt. „**Ocena ogólnej sprawności i aktywności fizycznej u chorych z niewydolnością serca po implantacji kardiowertera-defibrylatora lub/i urządzenia do terapii resynchronizującej**” stwierdzam, że oceniam bardzo wysoko całość pracy Doktorantki, która w opiniowanej rozprawie:

- wykazała się bardzo dobrą orientacją w literaturze dotyczącej tematyki będącej przedmiotem badania, którą prawidłowo wykorzystwała we wstępnym przeglądzie i dyskusji, dowodząc tym samym swojej szerokiej wiedzy i umiejętności jej wykorzystania,

- dowiodła umiejętności samodzielnego zdefiniowania problemu naukowego, właściwego doboru zestawu metod badawczych oraz ich opanowania praktycznego,
- osiągnęła założony cel naukowy,
- bardzo dobrze opanowała umiejętności opracowania wyników badań oraz przedstawiania osiągniętych rezultatów badawczych.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że zebrane dane są wynikiem własnej pracy klinicznej i obserwacji Autorki. Uzyskane wyniki stanowią ważny wkład w poszerzenie wiedzy odnośnie faktycznego stanu układu ruchu u chorych kardiologicznych oraz mogą stanowić podstawę do dalszych badań prospektywnych. Szczególnie ciekawe oraz – w ocenie osobistej recenzenta potencjalnie wpływające na kolejne wytyczne kardiologiczne - byłoby porównanie siły mięśniowej, aktywności oraz bólu u pacjentów przed- oraz po zabiegu wszczepienia ICD / CRT-D. Uzyskane w przedstawionej rozprawie wnioski już na dzień dzisiejszy mają przełożenie na codzienną praktykę kliniczną, wskazując na pilną potrzebę włączenia fizjoterapeutów do HEART-TEAMów leczących chorych z niewydolnością serca celem odpowiedniej edukacji pacjentów, zwiększenia ich aktywności ruchowej, poprawy wydolności fizycznej – a przez to potencjalne spowolnienie kaskady progresji choroby wynikającej ze stopniowej redukcji ilości tkanki mięśniowej oraz zmniejszenie ryzyka upadków i urazów.

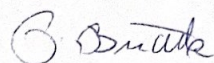
Na podstawie analizy rozprawy doktorskiej stwierdzam, że Doktorantka skrupulatnie przeprowadziła badanie naukowe oraz rozwiązała postawione problemy badawcze z zakresu objętego jego celem.

Dysertacja stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, dowodzi posiadania wiedzy teoretycznej w dyscyplinie nauki medyczne oraz umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, spełniając w pełni wymogi formalne i merytoryczne stawiane rozprawom doktorskim, określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r, poz. 1789 ze zm.) w związku z art. 179 ust. 1 Ustawy z dnia 3 lipca

2018 roku przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. Z 2018r. poz. 1669 ze zm.).

Niniejszym przedkładam wniosek o dopuszczenie Pani mgr Moniki Zatorskiej - Berner do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem,



Zabrze, 08.10.2024

dr hab. n. med. Piotr Buchta