OPINIA RECENZENTA

Recenzja rozprawy na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lekarza Mateusza Kuśmierza pod tytułem: „Ocena czynników wpływających na występowanie interwencji kardiowertera-defibrylatora (ICD) wszczepionego w ramach prewencji pierwotnej nagłego zgonu sercowego u pacjentów z niedokrwiennym uszkodzeniem mięśnia sercowego".

Promotor:
Prof. dr hab. n. med. Krystyna Łoboz – Grudzień
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (UMW)

Opinia recenzenta

Implantowane kardiowertery - defibrylatory (ICD) stały się podstawową metodą zapobiegania nagłej śmierci sercowej (SCD) w grupie chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutu lewej komory (HFrEF). Chorzy z niedokrwiennym uszkodzeniem serca stanowią największą grupę chorych kwalifikowanych do profilaktycznej terapii przy pomocy implantowanego ICD. Grupa ta stanowi jednocześnie niejednorodną populację chorych, różniących się ryzykiem wystąpienia arytmii komorowych i nagłego zgonu sercowego. Nadal bardzo trudna jest predykcja interwencji ze strony ICD u poszczególnych chorych. Ocena czynników ryzyka interwencji adekwatnych, nieadekwatnych oraz burzy elektrycznej może poprawić identyfikację chorych zagrożonych arytmiami komorowymi oraz wystąpieniem niepożądanych zjawisk takich jak interwencje nieadekwatne. W pełni uzasadnione jest zatem, zarówno ze względów poznawczych jak i klinicznych próba zbadania czynników wpływających na występowania interwencji ICD podjęta przez Doktoranta w niniejszej dysertacji doktorskiej.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarza Mateusz Kuśmierza p.t.: „Ocena czynników wpływających na występowanie interwencji kardiowertera-defibrylatora (ICD) wszczepionego w ramach prewencji pierwotnej nagłego zgonu sercowego u pacjentów z niedokrwiennym uszkodzeniem mięśnia sercowego" w formie monografii opiera się na badaniach własnych przeprowadzonych przez Doktoranta retrospektywnie a dotyczących m.in. określenia w badanej grupie czynników ryzyka wystąpienia interwencji adekwatnej, burzy elektrycznej oraz interwencji nieadekwatnej, opracowania własnego, wieloparametrowego modelu logitowego dla szacowania prawdopodobieństwa wystąpienia interwencji, oceny przydatności skali MADIT-ICD Benefit Score i oceny przeżycia całkowitego w grupie badanej.

Układ pracy jest typowy dla rozprawy doktorskiej. Składa się ona ze wstępu, przedstawienia założeń i celu pracy, omówienia materiału i metodologii, wyników, dyskusji, wniosków oraz ograniczeń pracy. W jej zakres wchodzi 181 stron, 52 ryciny oraz 38 tabel przedstawiających charakterystykę pacjentów, badań oraz szczegóły związane z omawianymi zagadnieniami. Na końcu dołączono streszczenia w języku polskim i angielskim.

Celami pracy doktorskiej było:

1. Określenie czynników ryzyka wystąpienia interwencji adekwatnej (IA), burzy elektrycznej (ES) oraz interwencji nieadekwatnej (InA) spośród szeregu parametrów klinicznych (wiek, płeć, choroby współistniejące), parametrów elektrokardiograficznych, echokardiograficznych, stopnia zaawansowania choroby wieńcowej (obecność choroby wielonaczyniowej, obecność przewlekle niedrożnych tętnic wieńcowych - CTO), sposobu rewaskularyzacji serca, farmakoterapii, rodzaju wszczepionego urządzenia.
2. Opracowanie własnego, wieloparametrowego modelu logitowego dla szacowania prawdopodobieństwa wystąpienia interwencji adekwatnych, który uwzględni niezależne czynniki ryzyka interwencji adekwatnych.
3. Ocena przydatności skali MADIT-ICD Benefit Score dla przewidywania interwencji adekwatnych w grupie badanej.
4. Ocena przeżycia całkowitego w grupie badanej w zależności od płci, wszczepionego urządzenia ICD oraz w zależności od wystąpienia IA, ES i InA.

Cel został jasno określony, stanowi rozwiązanie ważnego i aktualnego problemu i ma dużą wartość zarówno praktyczną jak i naukową. Doktorant uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badań.

Biorąc pod uwagę doświadczenie własne ośrodka oraz sprzeczne doniesienia literaturowe dotyczące czynników ryzyka interwencji ICD u osób z niedokrwiennym uszkodzeniem serca i ICD wszczepionymi w profilaktyce pierwotnej nagłego zgony sercowego (SCD) nie sposób się dziwić decyzji o podjęciu omawianych w pracy doktorskiej badań.

Wstęp stanowi obszerne i interesujące omówienie historii terapii przy pomocy ICD, kształtowanie się wytycznych Towarzystw Kardiologicznych na podstawie badań dotyczących ICD oraz postępowanie w burzy elektrycznej. Na uwagę zasługuje także klarowne i obszerne przedstawienie uzasadnienia podjęcia badań własnych z uwzględnieniem pojawiających się kontrowersji.

Wstępna część rozprawy doktorskiej wskazuje na bardzo dobrą znajomość tematu i swobodę poruszania się w jego obrębie przez Doktoranta. Podkreśla to obszerne cytowane w pracy piśmiennictwo obejmujące 190 pozycji.

Praca oparta jest o analizę pacjentów Oddziału Kardiologii Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. Tadeusza Marciniaka - Centrum Medycyny Ratunkowej. Grupę stanowiło 260 pacjentów z ICD lub ICD z funkcją resynchronizacji (7,7% grupy badanej) wszczepionych w profilaktyce pierwotnej SCD z powodu niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutu (LVEF $\leq 35\%$) na tle niedokrwiennego uszkodzenia serca. Wszystkie zabiegi wszczepienia ICD przeprowadzone były w Pracowni Elektroterapii i Elektrofizjologii Oddziału Kardiologicznego Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. Tadeusz Marciniaka we Wrocławiu w latach 2006 - 2019.

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu STATISTICA v. 13 i arkusza EXCEL. Zmienne jakościowe były oceniane przy użyciu testu chi-kwadrat, istotność różnic zmiennych ilościowych za pomocą testu t-Studenta, a przy braku normalnego rozkładu testem U Manna-Whitneya i Kruskala-Wallisa. Dodatkowo wykorzystywano inne testy, w tym Kołmogorowa-Smirnowa, Lilliefors, Shapiro-Wilka, chi kwadrat Pearsona, Browna-Forsytha i Levene'a. Wyniki uznawano za istotne, gdy współczynnik prawdopodobieństwa wynosił $n < 0.05$ Dodatkowo przeprowadzono analizę krzywych ROC z wykorzystaniem statystyki Youdena. Model opisujący wpływ analizowanych parametrów na występowanie interwencji adekwatnych został zbudowany przy użyciu regresji logistycznej. Do oszacowania parametrów modelu zastosowano metodę największej wiarygodności quasi-Newtona. Czas całkowitego przeżycia oraz odsetek chorych bez interwencji adekwatnej i nieadekwatnej oceniono metodą Kaplana-Meiera. Istotność różnic między krzywymi przeżycia w dwóch grupach weryfikowano testem log-rank.

Metodykę przeprowadzonych badań, jak również analizę statystyczną uzyskanych wyników oceniam jako prawidłowe.

Podana w części wynikowej charakterystyka chorych jest czytelna a przedstawione wyniki zaprezentowane zostały w przejrzysty sposób w formie licznych tabel i towarzyszących łatwych do zrozumienia opisów.

Rzeczą wartą podkreślenia jest interesując szata graficzna prezentowanych wyników oraz pracochłonność w zebraniu wszystkich danych z uwzględnieniem szeregu parametrów (m.in. klinicznych, echokardiograficznych, elektrokardiograficznych) charakteryzujących stopnień zaawansowania choroby wieńcowej, opracowanie własnego modelu logitowego dla szacowania ryzyka interwencji adekwatnych oraz ocena przydatności skali MADIT ICD Benefit Score w predykcji ryzyka wystąpienia interwencji adekwatnych ICD. Obszerna i wyczerpująca dyskusja uwzględnia aktualne pozycje literaturowe.

Doktorant prawidłowo i klarownie przedstawił sformułowane przez siebie wyniki przeprowadzonych badań, nawiązujące do postawionych celów oraz umiejętnie je zinterpretował i wyciągnął prawidłowe wnioski. Sprowadzają się one do konkluzji, iż ryzyko interwencji adekwatnych a więc ryzyko arytmii komorowych jest najwyższe w grupie pacjentów z nieutrwalonymi częstoskurczami komorowymi (nsVT) występującymi przed zabiegiem implantacji ICD, z rozległym obszarem niedokrwiennego uszkodzenia lewej komory w ocenie echokardiograficznej wyrażonym liczbą akinetycznych segmentów lewej komory (LAS > 7), z rozstrzenią lewej komory (LVEDd > 68 mm) oraz u chorych po przebytym zabiegu przęsłowania aortalno-wieńcowego. Ryzyko wystąpienia burzy elektrycznej, którą zdefiniowano jak 3 lub więcej interwencji adekwatnych w ciągu 24 godzin, jest najwyższe u chorych z wielonaczyniową chorobą wieńcową. Grupą szczególnie zagrożoną wystąpieniem interwencji nieadekwatnych stanowiących najczęstsze działanie niepożądane terapii ICD są chorzy poniżej 68 r.ż. oraz chorzy z napadowym migotaniem przedsionków. Ponadto Doktorant udokumentował, że autorski model logitowy oraz skala MADIT ICD Benefit Score okazały się skuteczne w ocenie ryzyka interwencji adekwatnych. A zatem mogą stanowić cenne narzędzie w codziennie praktyce klinicznej.

W aspekcie redakcyjnym praca została przygotowana starannie i napisana merytorycznym oraz czytelnym językiem. Warte podkreślenia jest aktualne i bogate piśmiennictwo obejmujące w większości oryginalne publikacje anglojęzyczne.

Lektura recenzowanej rozprawy nasuwa refleksje o poszerzeniu pracy o analizę:

- wpływu czasu rewaskularyzacji przed wszczepieniem ICD na ryzyko interwencji ICD
- czynników ryzyka mogących wpłynąć na ryzyko interwencji adekwatnych takich jak hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca, hospitalizacja z powodu ostrego zespołu wieńcowego, ablacja antyarytmiczna
- wpływu interwencji adekwatnych na ryzyko burzy elektrycznej
- interwencji nieadekwatnych spowodowanych innymi niż arytmiczne czynnikami takimi jak np. uszkodzenie elektrody ICD.

Ponadto recenzent zauważył:

- drobne niedociągnięcia korektorskie
- strona 1 - w polskim systemie prawnym nie występuje tytuł „lekarz medycyny"
- rycina 5 - część ryciny wykonana w języku polskim, część w angielskim – dokonałbym ujednolicenia na korzyść języka polskiego, w którym napisana jest cała praca
- rycinie 10 - dotyczy zakwalifikowania interwencji nieadekwatnych jako burzy elektrycznej

Uwagi recenzenta nie obniżają w żaden sposób wagi uzyskanych wyników i nie wpływają na pozytywny odbiór całości prezentowanej pracy. Będą również mogły być skorygowane w najbliższej przyszłości.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lekarza Mateusza Kuśmierza p.t.: „Ocena czynników wpływających na występowanie interwencji kardiowertera-defibrylatora (ICD) wszczepionego w ramach prewencji pierwotnej nagłego zgonu sercowego u pacjentów z niedokrwiennym uszkodzeniem mięśnia sercowego", spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 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.).

Ubieganie się przez lekarza Mateusza Kuśmierza o nadanie stopnia naukowego doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne uważam za w pełni uzasadnione. Godne podkreślenia jest staranność oraz dokładność w zbieraniu materiału oraz wnikliwość z jaką Doktorant przeprowadził analizę i zaprezentował wyniki zebranego przez siebie materiału badawczego a zaproponowany model logitowy oraz skala MADIT ICD Benefit Score mogą pomóc w optymalizacji wskazań do profilaktycznego wszczepienia ICD i być użytecznymi w zdefiniowaniu grupy chorych, którzy odniosą największe korzyści z tego rodzaju terapii.

Podsumowując wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lekarza Mateusza Kuśmierza do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie recenzowanej rozprawy.

D. Jagielski

Dariusz Jagielski