

Prof. dr hab. med. Przemysław Mitkowski
I Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań, tel.: 61.8549326, 8549223, 8549146, fax: 61.8549223
e-mail: przemyslaw.mitkowski@ump.edu.pl

Poznań, dnia 30.04.2019

Sz.P.

Dr hab. n. med. Przemysław Kunert

Prodziekan I Wydziału Lekarskiego

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Ul. Żwirki i Wigury 61

02-091 Warszawa

Szanowny Panie Dziekanie,

Uprzejmie proszę o przyjęcie dokonanej przeze mnie recenzji rozprawy doktorskiej autorstwa lek. Łukasza Januszkiewicza pt.: „Długoterminowa ocena skuteczności różnych form elektroterapii niewydolności serca”.

Z wyrazami szacunku

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'P. Kunert', written in a cursive style.

Prof. dr hab. med. Przemysław Mitkowski
I Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań, tel.: 61.8549326, 8549223, 8549146, fax: 61.8549223
e-mail: przemyslaw.mitkowski@ump.edu.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej

„Długoterminowa ocena skuteczności różnych form elektroterapii niewydolności serca”

Lek. Łukasza Januszkiewicza

Dorobek lek. Łukasza Januszkiewicza, będący podstawą ubiegania się o stopień doktora nauk medycznych, stanowi cykl czterech publikacji, w których Kandydat podjął się próby wskazania czynników ryzyka gorszej skuteczności leczenia przy użyciu układów do stymulacji resynchronizującej u pacjentów z niewydolnością serca. Do mojego, szczególnego zainteresowania lekturą tej rozprawy przyczynił się fakt, że mimo znacznego, uniwersalnego stosowania tej terapii, poprawy skuteczności zabiegów, osiągananej dzięki nowym narzędziom i technikom zabiegowym, nadal znaczny odsetek chorych (20-30%) nie odnosi istotnej poprawy hemodynamicznej przekładającej się na poprawę rokowania odległego. Dodatkowo - praca pochodzi z ośrodka o wielkich zasługach dla rozwoju elektroterapii serca w Polsce, w którym pracowali pionierzy implementacji nowych rozwiązań w dziedzinie elektroterapii. I Katedra i Klinika Kardiologii należy do wiodących oddziałów kardiologicznych w Polsce, zajmując czołowe miejsce w publikowanych rankingach.

Niewydolność serca stanowi jedno z najpoważniejszych wyzwań współczesnej medycyny i bezsprzecznie główny problem kardiologiczny. Szacuje się, że w Polsce ten zespół chorobowy jest obecny u ponad 700 tysięcy osób, a przed końcem następnej dekady liczba pacjentów może wzrosnąć nawet o 50%. Diagnostyka i leczenie w tej grupie są niezwykle kosztowne i stanowią olbrzymie obciążenie dla wszystkich systemów opieki zdrowotnej w krajach rozwiniętych. Terapia przy użyciu kardiowerterów-defibrylatorów i układów do stymulacji resynchronizującej jest uznaną i powszechnie stosowaną metodą leczenia w wybranych, zgodnych z zaleceniami grupach chorych. Elektroterapia serca rozwija się w Polsce

bardzo dynamicznie. Nasz kraj należy do czołówki europejskiej pod względem liczby implantacji poszczególnych układów na milion mieszkańców, choć w ostatnich latach przyrost liczby zabiegów jest mniejszy niż w innych krajach co sprawia, że w rankingu spadamy na niższą pozycję. Poszukiwanie czynników zmniejszających szanse odpowiedzi klinicznej na zastosowane leczenie pozwoli na lepsze dobieranie rodzajów terapii w poszczególnych podgrupach chorych z niewydolnością serca.

W krótkim wstępie Autor rozprawy omawia czynniki wpływające na skuteczność terapii przy użyciu systemów do stymulacji resynchronizującej. Jak słusznie zauważa - u wielu chorych z niewydolnością serca występują wielopoziomowe zaburzenia przewodzenia. U chorych z dyssynchronią śródkomorową zdecydowanie większą skuteczność obserwuje się u chorych z wydłużeniem czasu trwania QRS o morfologii bloku lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB). Zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego w istotny sposób wpływają na proces napełniania komór serca, a ich korekta powinna wpływać korzystnie na hemodynamikę i rzut minutowy. Z drugiej strony wielopoziomowe zaburzenia przewodzenia mogą być markerem znacznego zaawansowania choroby serca. Coraz więcej publikacji wskazuje na korzystny efekt wyłącznie stymulacji przedsionkowo-lewokomorowej u chorych z zachowanym przewodzeniem przedsionkowo-komorowym (sprawną prawą odnogą pęczka Hisa). Unikanie stymulacji prawokomorowej w tej ostatniej podgrupie chorych (wykorzystanie prawidłowo działającego szlaku przewodzenia przez prawą odnogę pozwala na bardziej fizjologiczną depolaryzację mięśnia serca w porównaniu do efektu stymulacji prawokomorowej). Ta ostatnia jest jednak niezbędna, jeżeli obserwujemy znaczne zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Zatem stosując metody elektroterapii u chorych z niewydolnością serca należy dołożyć znacznej staranności w doborze sprzętu i jego oprogramowanie, aby pozostawić spontaniczne przewodzenie tam, gdzie jest ono zachowane, a korygować jedynie to, które jest zaburzone.

Autor w celach pracy podjął się oceny rokowania i odpowiedzi na CRT u pacjentów z prawidłowym i wydłużonym przewodzeniem przedsionkowo-komorowym; stworzenia elektrokardiograficznej skali przewidywania odpowiedzi pacjentów na terapię resynchronizującą oraz porównania wskazań i czynników demograficznych w grupie polskich i europejskich pacjentów poddanych implantacji CRT, biorących udział w drugiej edycji European Cardiac Resynchronization Therapy Survey.

Publikacja 1: (Heart Rhythm 2015;12(11):2256-62). Pierwsza z publikacji cyklu powstała we współpracy z Uniwersytetem Harvard w Bostonie. Dokonano w niej analizy wpływu czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego na poprawę hemodynamiczną i rokowanie chorych z niewydolnością serca leczonych przy użyciu stymulacji resynchronizującej. Do badania włączono aż 283 pacjentów, wśród których wydłużenie odstępu PQ obserwowano u 44%. Złożonym punktem końcowym był zgon, hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca, konieczność leczenia przy użyciu urządzeń wspomagających czynność lewej komory (LVAD) lub transplantacja serca. Wśród pacjentów z wydłużeniem odstępu PQ mniej było kobiet i częściej występował blok o innej morfologii zespołów QRS niż LBBB. Choć wydłużenie PQ zwiększało ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego w analizie jednoczynnikowej (widoczne również w krzywych przeżycia Kaplana-Meyera), to w analizie wieloczynnikowej wpływ czasu trwania odstępu PQ tracił istotność statystyczną. W analizie wieloczynnikowej jedynie etiologia niedokrwienna zwiększała ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego. Wydłużenie czasu trwania zespołu PQ wpływało na zwiększenie ryzyka hospitalizacji z powodu pogorszenia wydolności serca, zarówno w analizie jedno - jak i wieloczynnikowej. Bardzo interesującą obserwacją jest brak wpływu czasu trwania odstępu PQ na przeżycie bez wystąpienia złożonego punktu końcowego jedynie u chorych z morfologią LBBB zespołów komorowych. U chorych z morfologią RBBB, u których dodatkowo wystąpiły zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowe rokowanie jest zdecydowanie gorsze. Interesujące byłoby poznanie opinii Autora na temat tego zjawiska (**pytanie 1**). Dodatkowym spostrzeżeniem było stwierdzenie, że wydłużony odstęp PR wiąże się z niższym prawdopodobieństwem wzrostu frakcji wyrzutowej o $\geq 10\%$ (64% vs 77%; $p=0,057$), szczególnie u pacjentów z QRS o morfologii innej niż LBBB (41% vs 68%; $p=0,03$)

Publikacja 2: (Europace 2018;20(3):492-500). W drugiej publikacji cyklu Doktorant podjął się próby zaproponowania prostego algorytmu opartego o analizę zapisu elektrokardiograficznego przed- i po wszczępieniu układu do stymulacji resynchronizującej, który pozwalałby na przewidywanie odpowiedzi na zastosowane leczenie. Do algorytmu włączono 3 parametry: skrócenie czasu trwania zespołów QRS o co najmniej 20%, redukcję sumy amplitud załamek R i S w odprowadzeniu V1 oraz skrócenie czasu od początku zespołu QRS do szczytu załamka R do wartości nie większej niż 40 ms w V1. Złożonym punktem

końcowym był zgon, hospitalizacja z powodu pogorszenia wydolności serca, konieczność zastosowania LVAD lub transplantacja serca. Do badania włączono ostatecznie 491 pacjentów. W okresie obserwacji 148 pacjentów zmarło, 180 było hospitalizowanych z powodu zaostrzenia niewydolności serca, u 14 wykonano zabieg transplantacji, a u 5 leczenie przy użyciu LVAD. U 37% zaobserwowano skrócenie czasu trwania zespołu QRS o min. 20%, u 71% zmniejszenie sumy amplitud załamków R i S w V1, a u 34% skrócenie czasu do szczytu załamka R w V1. Autorzy wykazali, że każdy z trzech parametrów wiązał się z niższym ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego (skrócenie zespołu QRS ≥ 20 ms HR 0,66, 95% CI 0,48-0,90, $p=0,009$; redukcja o $\geq 50\%$ sumy załamka R i S w odprowadzeniu V1 HR 0,67, 95% CI 0,49-0,90, $p=0,009$; czas do szczytu załamka R ≤ 40 ms HR 0,63, 95% CI 0,46-0,86, $p=0,004$). Całkowity wynik w trójstopniowej skali był niezależnym predyktorem przeżycia bez punktu końcowego (HR 0,65, 95% CI 0,54-0,77, $p<0,001$ i poprawy frakcji wyrzutowej lewej komory o $\geq 10\%$ (OR 1,7, 95% CI 1,3-2,3, $p<0,001$). Dodatkowo stwierdzono, że uzyskany wynik w ww. skali istotnie koreluje z poprawą funkcji lewej komory. Czy należy uznać za zasadne stosowanie innych kryteriów LBBB u kobiet i mężczyzn (pytanie 2)?

Publikacja 3: (Kard Pol 2019;77(1):40-46). Trzecią publikacją cyklu stanowi bardzo ciekawe porównanie parametrów demograficznych i klinicznych pomiędzy pacjentami włączonymi do rejestru European Cardiac Resynchronization Therapy Survey II w Polsce i innych krajach biorących w nim udział. Należy podkreślić, że polskie ośrodki włączyły ponad 11% wszystkich chorych biorących udział w badaniu (1241 spośród 11088). Populacja polskich pacjentów była młodsza, obserwowano częstsze występowanie chorób towarzyszących (szczególnie przebytego zawału i rewaskularyzacji, ale też nadciśnienia tętniczego, wady zastawkowej, migotania przedsionków, cukrzycy i przewlekłej niewydolności nerek). Klasyczne wskazania do implantacji CRT (niewydolność serca w klasie II-IV wg NYHA i wydłużenie czasu trwania QRS) były przyczyną wdrożenia tej terapii u 67,7% pacjentów w Polsce i tylko u 59% w innych państwach. Obecność dyssynchronii mechanicznej w badaniu echokardiograficznym była podstawą decyzji o implantacji układu aż u 14,6% chorych w naszym kraju w porównaniu do 11,0% w innych. Te dwa ostatnie spostrzeżenia wskazują na niezwykle konserwatywne podejście polskich lekarzy do kwalifikacji do zabiegów z zakresu elektroterapii. Inną ciekawą obserwacją był fakt znacznie częstszej implantacji układu CRT-P niż CRT-D u pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni przy użyciu stymulatorów serca (36,1 vs 8,2%). Chętnie poznam opinię

dr Januskiewicza dotyczącą skuteczności CRT-P w porównaniu do CRT-D w wybranych populacjach pacjentów (pytanie 3).

Publikacja 4: (Medycyna Faktów 2018; 4(41):270-275). Cykl publikacji dopełnia praca poglądowa dotycząca zaleceń i nowych kierunków badań nad skutecznością terapii resynchronizującej. Porównano w niej rekomendacje dotyczące stosowanie tej terapii opublikowane przez różne towarzystwa naukowe, podano różne kryteria rozpoznania bloku lewej odnogi pęczka Hisa jako kwalifikujące do terapii CRT. Wspomniano w niej także różne metody optymalizacji działania urządzeń. Artykuł stanowi źródło wiedzy dotyczącej omawianych zagadnień, przydatnej w codziennej praktyce lekarzy sprawujących opiekę nad pacjentami z wszczepionym układem do stymulacji resynchronizującej.

Cykl publikacji jest spójny tematycznie, poruszający ważne zagadnienia kliniczne. Doktorant jest pierwszym autorem w dwóch publikacjach, trzecim w jednej i 8 w jednej (rejestr wielośrodkowy). Sumaryczny IF publikacji – 10,849, MNiSW – 84. W nadesłanej dokumentacji nie podano czy Kandydat jest autorem/współautorem innych publikacji i doniesień naukowych.

Trzy pytania zadane w recenzji stanowią przyczynek do dyskusji z Doktoranem, a nie wskazują na uchybienia pracy.

Podsumowując, niewątpliwymi walorami cyklu publikacji są:

- wybór tematu,
- dobór reprezentatywnej grupy badanej,
- skrupulatne opracowanie metodologiczne,
- systematyczne opracowanie wyników pomiarów, prowadzące do stwierdzenia rzeczywistej wartości parametrów.

Rozprawa jest napisana z zachowaniem wymogów klasycznej pracy naukowej, starannym językiem.

Założenia poszczególnych prac zostały w pełni zrealizowane. Umiejętny wybór tematu i rozwiązanie postawionych problemów powodują, że stanowi ona istotne poszerzenie literatury przedmiotu. Może stanowić odniesienie dla innych prac dotyczących podobnych zagadnień.

Wprowadzenia i omówienia świadczą o dużej znajomości zagadnień z zakresu tematu pracy.

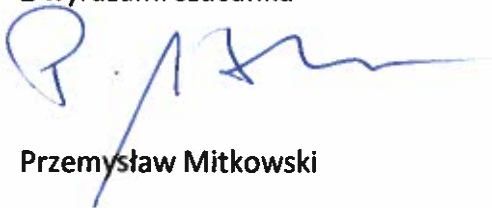
Dołączona do każdej z publikacji literatura jest wystarczająco obszerna.

Zauważalny i godny podkreślenia jest wkład pracy, który był potrzebny dla uzyskania wyników i przygotowania ostatecznej wersji rozprawy.

W mojej opinii przedstawiona praca spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych zawarte w art. 13, ust. 1 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki z dnia 14.03.2003, tekst jednolity: Dz.U. z dnia 2 grudnia 2014, poz. 1852.

Zwracam się do Wysokiej Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o dopuszczenie lek. Łukasza Januszkiewicza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku



Przemysław Mitkowski

dr hab. n. med. Przemysław Mitkowski
specjalista w zakresie kardiologii,
hipertensjologii i chorób wewnętrznych
3735119