Instytut Kardiologii
IM. PRYMASA TYSIĄCLECIA
STEFANA KARDYNAŁA WYSZYŃSKIEGO

ul. Alpejska 42
04-628 Warszawa
www.ikard.pl

dr hab. med. Michał Lewandowski
Oddział Zaburzeń Rytmu serca
II Kliniki Choroby Wieńcowej

Warszawa 2.05.2019

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Łukasza Januszkiewicza „Długoterminowa ocena skuteczności różnych form elektroterapii niewydolności serca"

Warszawski Uniwersytet Medyczny
I Wydział Lekarski
Promotor dr hab. med. Marcin Grabowski

Ocena merytoryczna pracy

Trafność podjętej problematyki badawczej i jej oryginalność.

Dysertacja podejmuje bardzo istotny społecznie i klinicznie problem leczenia niewydolności serca, jak się ocenia dotyczy ok. kilkunastu mln Europejczyków. U części z nich współczesne metody elektroterapii, w szczególności implantacja układu do resynchronizacji pracy serca (ang. Cardiac resynchronization therapy, CRT) istotnie poprawia rokowanie i redukuje objawy kliniczne. Niestety u ok. jednej trzeciej chorych CRT nie przynosi oczekiwanych korzyści. Z tego też powodu przeprowadzono, trwają i są nadal podejmowane badania naukowe zmierzające do identyfikacji czynników prognostycznych tej formy terapii. Temat pracy jest zatem niezwykle istotny, wpisuje się w nurt badań w tym zakresie. Pomimo licznych prac poszukujących predyktorów odpowiedzi na terapie CRT, brak jest jednoznacznych rozstrzygnięć w tym zakresie. Problem zapadalności na niewydolność serca w najbliższych dekadach z pewnością będzie narastał, biorąc pod uwagę starzenie się populacji. Tym bardziej wybór podjętej przez doktoranta problematyki badawczej jest zatem niezwykle trafny.

Prawidłowość układu pracy i struktury podziału treści.

Przedłożona mi do recenzji praca liczy 89 stron i ma typowy układ dla tego rodzaju rozpraw. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi dysertacja składa się z cyklu powiązanych ze sobą tematycznie prac: trzech oryginalnych i jednego artykułu poglądowego. Łączny wskaźnik oddziaływania w/w. publikacji wynosi 10,849, a suma punktów MNiSW – 84. Doktorant jest pierwszym autorem dwóch manuskryptów.

Tytuł przedstawionej rozprawy został sformułowany poprawnie i prezentowane prace mieszczą się w jego zakresie. Cele cyklu publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej lek. Łukasza Januszkiewicza dotyczą oceny elektrokardiograficznej i demograficznej pacjentów z CRT. Zostały one jasno sformułowane i odpowiadają poszczególnym publikacjom wchodzącym w skład rozprawy. Wstęp pracy zawiera rzetelne i rzeczowe przedstawienie aktualnych danych epidemiologicznych i klinicznych omawianego tematu. Wprowadza w tematykę elektroterapii niewydolności serca i zwraca uwagę na nierozwiązane problemy kliniczne. W tej części rozprawy podkreślono rolę elektrokardiogramu w ocenie rokowania i odpowiedzi na CRT.

Uzyskane rezultaty i ich znaczenie dla nauki i praktyki.

W pierwszej pracy Doktorant w grupie 283 osób z CRT analizował wpływ wydłużonego odstępu PR na rokowanie i odpowiedź na terapię. Stwierdzono obecność bloku pierwszego stopnia u ok. 44% badanych. Chorzy z wyjściowym blokiem pierwszego stopnia nie różnili się istotnie od osób z prawidłowym przewodzeniem przedsionkowo-komorowym z wyjątkiem płci i morfologii zespołu QRS, występowania kardiomiopatii niedokrwiennej i napadowego migotania przedsionków. Doktorant stwierdził, że wydłużony odstęp PR wiązał się z częstszymi hospitalizacjami z powodu niewydolności serca i był markerem niższej szansy na wzrost frakcji wyrzutowej po implantacji CRT.

W kolejnej pracy Doktorant w grupie 491 chorych z CRT badał zmiany w morfologii zespołu QRS wywołane przez stymulację resynchronizującą. Stworzył skalę elektrokardiograficzną złożoną z redukcji szerokości zespołu QRS,

zmniejszenia amplitudy QRS w odprowadzeniu V1 i czasu do szczytu załamka R ≤ 40 ms w pozabiegowym EKG. Wykazał, że każdy z elementów tej skali oraz wszystkie razem są w stanie identyfikować pacjentów z CRT o gorszym rokowaniu. Potwierdzono w tej pracy istotną statystycznie korelację stworzonej skali z poprawą funkcji lewej komory.

W trzeciej publikacji porównano polską populację z rejestru European Cardiac Resynchronization Therapy Survey II z grupą chorych z innych krajów europejskich. Stwierdzono, że obie populacje mają implantowane CRT zgodnie z wytycznymi w większości przypadków. Potwierdzono także istotne różnice w danych demograficznych i klinicznych między tymi kohortami.

W czwartej, ostatniej pracy Doktorant starannie omówił aktualne wskazania do implantacji CRT oraz wskazał na różnice występujące między wytycznymi poszczególnych towarzystw kardiologicznych. Wykazał istotną znajomość tematu elektroterapii niewydolności serca i w sposób należyty przedstawił bieżący stan wiedzy o CRT. Zaprezentował dokładnie również nowe kierunki badań w tym zakresie.

Na podstawie uzyskanych wyników Doktorant wyciągnął wnioski wskazujące na istotną przydatność elektrokardiogramu w ocenie odpowiedzi i rokowania pacjentów z CRT. Oceniane w dysertacji poszczególne wskaźniki w elektrokardiogramie stanowią oryginalne założenie naukowe, a ich wybór wskazuje na gruntowną znajomość patofizjologii niewydolności serca i zmian w EKG związanych z terapią resynchronizacyjną. Uzyskane wyniki stanowią cenny wkład w dziedzinę dotyczącą kwalifikacji i leczenia pacjentów z CRT.

Zalety pracy

Praca zawiera nowatorską analizę dość dużej grupy chorych. Ogromne znaczenie praktyczne ma fragment dysertacji oparty o wyniki pierwszej i drugiej pracy z przedstawionego cyklu. W części: Wyniki i Dyskusja Autor pracy omawia w wyczerpujący sposób wartość badania elektrokardiograficznego i zaproponowanych wskaźników w predykcji odpowiedzi na terapię CRT.

Niezwykle ciekawym fragmentem pracy jest porównanie polskiej i europejskiej populacji chorych leczonych terapią resynchronizującą.

Poprawność formalno-językowa, stylistyczna i interpunkcyjna.

Omówienie cyklu prac i jak i one same zostały napisane poprawnym i komunikatywnym językiem. Zawierają jednak pewne błędy stylistyczne i interpunkcyjne, które omawiam poniżej.

Np. w streszczeniu w języku polskim czyli w rozdziale II (str. 7), ale także w innych miejscach pracy używany jest naprzemiennie czas przeszły i teraźniejszy, a konsekwentnie należy stosować ten sam czas.

W tekście w następujących po sobie zdaniach mają w kilku miejscach niepotrzebne powtórzenia tego samego słowa, czego w języku polskim raczej trzeba unikać, np. w rozdziale VII (str.50) słowo skala pojawia się dwa razy w tym samym zdaniu, a w kolejnym znowu.

Na stronie 51. w zdaniu rozpoczynającym się w 12. wierszu: „W obu grupach średnio 10% osób miało implantowany CRT z powodu wskazania do stymulatora serca" ... należałoby raczej powiedzieć: „z powodu typowych wskazań do stałej stymulacji serca i wysokiego odsetka pobudzania komory".

W rozdziale VII, str.50 wiersz 21, drugą część zdania: "co może tłumaczyć patofizjologicznie zastosowanie skali" należałoby usunąć, gdyż to określenie jest niezrozumiałe i ewentualnie zastąpić je sformułowaniem bardziej precyzyjnym.

Te drobne literówki i uwagi językowe nie zmieniają oczywiście sensu i znaczenia w/w fragmentów, a także ich wysokiej wartości merytorycznej.

Ocena metodologiczna pracy

Dobór literatury, umiejętność wykorzystania źródeł.

Na końcu każdego opracowania zamieszczono łącznie 120 pozycji piśmiennictwa. Jest ono wręcz imponujące w zakresie ilości przywoływanych publikacji, a w ostatniej pracy poglądowej na temat niewydolności serca liczy aż 43 pozycje. Jest ono dobrze dobrane pod kątem analizowanej tematyki, zarówno w zakresie treści, co istotne, zawiera również najbardziej aktualne pozycje w tym zakresie.

Najważniejsze uzyskane wyniki

Przedstawione wyniki odnoszą się konsekwentnie do założonych celów badawczych. W ocenie recenzenta wnioski wynikają z uzyskanych rezultatów i odpowiadają postawionym celom badawczym.

Trafność doboru metod i narzędzi badawczych, umiejętność ich zastosowania.

Prezentowane prace charakteryzują się prawidłowo dobranymi i zastosowanymi metodami i narzędziami statystycznymi, czego najlepszym dowodem jest wysoki wskaźnik oddziaływania cyklu, zwłaszcza dwóch pierwszych prac.

Uwagi i propozycje.

Uwagi

Nie mam zastrzeżeń merytorycznych.

Inne uwagi

Wnioski z cyklu prac, tak cenne z punktu widzenia praktyki klinicznej, byłoby lepiej przedstawić w typowej zwięzłej formie, a nie opisowej.

Wniosek z pierwszej pracy wydaje się być na tyle istotny, iż wymaga moim zdaniem dalszych badań na większej grupie chorych. Nie sposób też nie zwrócić uwagi na fakt, że wydłużony odstęp PR jest predyktorem złożonego punktu końcowego czyli w praktyce gorszej odpowiedzi na CRT w analizie jednoczynnikowej, zaś w wieloczynnikowej takiej zależności nie potwierdzono.

Za pewne ograniczenia prac należy uznać fakt, iż dwie pierwsze z nich mają charakter badań retrospektywnych, kolejna zaś to rejestr. Autor jednak sam krytycznie pisze o tym w dyskusji.

Powyższe uwagi zawarte w recenzji nie zmieniają mojej niezwykle pozytywnej oceny pracy badawczej, przedstawionej w rozprawie doktorskiej.

Obowiązek recenzenta skłania mnie do sformułowania następującego pytania:
Czy doktorant podjąłby się próby wyjaśnienia kwestii: dlaczego negatywny wpływ rokowniczy wydłużonego odstępu PR występuje szczególnie w grupie badanej pacjentów leczonych CRT z zespołem QRS o morfologii innej niż LBBB ?

Wniosek końcowy

Podsumowując, praca doktorska jest wykonana poprawnie merytorycznie, czego dowodem są publikacje manuskryptów w uznanych pismach naukowych. Uzyskane wyniki mają istotny aspekt poznawczy i głęboki wymiar praktyczny. Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie medycyny lek. Łukasza Januszkiewicza spełnia moim zdaniem warunki 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. 2016. Poz. 882 z późn. zm.). W związku z powyższym wnoszę do Wysokiej Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Łukasza Januszkiewicza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto z uwagi na wysoką wartość naukową prezentowanego cyklu publikacji oraz fakt pozycjonowania manuskryptów w renomowanych czasopismach medycznych zwracam się do Rady Wydziału z wnioskiem o wyróżnienie pracy.

Recenzowana dysertacja dowodzi bardzo dobrego przygotowania teoretycznego Doktoranta w dziedzinie odpowiadającej podjętemu tematowi. Świadczy też o Jego dużych umiejętnościach samodzielnego planowania i prowadzenia badań naukowych oraz obiektywnej i krytycznej ocenie uzyskanych wyników.

Instytut Kardiologii
II Klinika Choroby Wieńcowej
Oddział Zaburzeń Rytmu Serca
04-628 Warszawa, ul. Alpejska 42
Tel. (22) 343 40 49, fax (22) 343 45 53

Dr hab. n. med.
MICHAŁ LEWANDOWSKI
Adiunkt
II Klinika Choroby Wieńcowej
Instytutu Kardiologii