

Prof. dr hab. n. med. Radosław Lenarczyk

e-mail: rlenarczyk@sum.edu.pl

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarza  
Macieja Grymuzy pt.: „Wybrane aspekty leczenia chorych z urządzeniami  
do terapii resynchronizującej w niewydolności serca”**

Na niewydolność serca (HF) cierpi na świecie około 65 milionów osób, ze względu na wzrastającą zapadalność, zyskała ona nazwę epidemii XXI wieku. Wzrost częstości występowania HF jest związana ze starzeniem się społeczeństw oraz – paradoksalnie – z doskonalszym leczeniem chorych z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Postęp w dziedzinie kardiologii i kardiochirurgii, ale także w zakresie nauk podstawowych, prewencji i farmakoterapii, spowodował zmniejszenie śmiertelności z powodu wielu chorób sercowo-naczyniowych (głównie choroby wieńcowej) i wzrost przeżywalności pacjentów ze strukturalnym uszkodzeniem serca. Rokowanie w HF jest złe i pomimo istotnych postępów jakie dokonały się w ostatnich latach w tej materii, roczną śmiertelność ocenia się nadal na 15-30% a pięciu lat nie przeżywa połowa do  $\frac{3}{4}$  pacjentów.

Terapia resynchronizująca serce (CRT) jest jedną z metod leczenia w pewnej grupie pacjentów z HF – z obniżoną funkcją skurczową lewej komory (LVEF) i szerokimi zespołami QRS. Jak wynika z kontrolowanych badań randomizowanych na dużych grupach pacjentów, terapia ta poprawia nie tylko jakość życia i obiektywne wskaźniki wydolności serca (np. LVEF czy maksymalne zużycie tlenu), ale poprawia przeżywalność u pacjentów którzy zostali jej poddani. Pomimo faktu, iż terapia z użyciem CRT ma już relatywnie długą historię (Cazeau opublikował pierwszą publikację na temat CRT niemal 30 lat temu), a sama terapia stała się tematem olbrzymiej liczby publikacji, nadal istnieją obszary relatywnie słabo zbadane, a ze względu na rozpowszechnienie tej metody, każda informacja uzupełniająca luki w naszej wiedzy na temat CRT ma niebagatelne znaczenie. Do słabiej poznanych obszarów wiedzy należy wpływ obecności (lub braku) defibrylatora u pacjentów poddawanych CRT na ich rokowanie i ustalenie wskazań do CRT-D vs. CRT-P, powikłania związane z rozbudową układów do CRT oraz rola jaką odgrywa zdalny monitoring w szybkim wykrywaniu nieprawidłowości układów resynchronizujących.

W kontekście powyższego uznaję, że poddana mi do oceny rozprawa bardzo dobrze wpisuje się w obecne trendy badawcze, temat badania jest aktualny oraz ważny nie tylko z czysto poznawczego punktu widzenia, ale potencjalnie niesie ważne implikacje kliniczne, które mogą przysłużyć się poprawie opieki nad pacjentami z HF i CRT.

Podstawę pracy stanowi spójny tematycznie cykl, składający się z trzech publikacji oryginalnych, w których Doktorant jest pierwszym autorem, i które zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach znajdujących się na Liście Filadelfijskiej.

Doktorant postawił sobie sformułowane następująco cele:

1. Ocena rokowania i porównanie charakterystyki klinicznej pacjentów po wszczepieniu układu do stymulacji resynchronizującej z- i bez funkcji defibrylatora w celu wyszczególnienia czynników decydujących o dodaniu funkcji defibrylatora do CRT.
2. Porównanie ryzyka wystąpienia powikłań wewnątrzszpitalnych i odległych zabiegów wszczepienia układu CRT *de novo* i rozbudowy do CRT poprzednio implantowanych układów w celu porównania odsetka i rodzajów powikłań tych zabiegów.
3. Ocena transmisji w ramach zdalnego monitorowania wyzwalanych nieprawidłową pracą urządzenia w celu oceny odsetka urządzeń, u których potwierdzono nieprawidłowe działanie urządzenia pod postacią przedwczesnego wyczerpania baterii zdiagnozowanego przy użyciu zdalnego monitorowania.

W pierwszej pracy analizowanej w cyklu, oceniano rokowanie i charakterystykę kliniczną pacjentów po wszczepieniu układu do stymulacji resynchronizującej z- i bez funkcji defibrylatora. Przeanalizowano dokumentację 231 chorych z implantowanym CRT-P i CRT-D w latach 2015-2019 w Klinice Doktoranta. Analiza obejmowała: dane demograficzne i kliniczne, włączając dane z zapisu elektrokardiografii i obrazów echokardiograficznych, wyniki badań laboratoryjnych oraz stosowane leczenie farmakologiczne. Ponadto uwzględniano rodzaj urządzenia (CRT-P/CRT-D) oraz rodzaj procedury (*de novo*/rozbudowa). Dane dotyczące zgonów uzyskano z Ministerstwa Cyfryzacji.

Porównując pacjentów z CRT-D i CRT-P, stwierdzono że pacjenci z CRT-D byli młodszy, częstość występowania chorób towarzyszących była podobna w obu grupach, choć

obserwowano tendencję w kierunku częstszego występowania migotania przedsionków i wad zastawkowych w grupie CRT-P a tendencję do częstszego występowania przewlekłej choroby nerek w grupie CRT-D. Osoby z grupy CRT-D istotnie częściej stosowały: leki beta-adrenolityczne (CRT-P 83,3%, CRT-D 95%,  $p=0,04$ ), spironolakton/eplerenon (CRT-P 57%, CRT-D 83%,  $p=0,002$ ) oraz leki przeciwarytmiczne. Pacjenci z grupy CRT-P cechowali się istotnie wyższą wartością LVEF: 38%, vs 27% ( $p<0,001$ ). W czasie średnio 29 miesięcznej obserwacji, śmiertelność całkowita nie różniła się istotnie statystycznie, (16% w grupie CRT-P, w grupie CRT-D 18%;  $p=0,74$ ).

W drugim badaniu wchodzącym w skład cyklu oceniano ryzyko wystąpienia powikłań wewnątrzszpitalnych i odległych zabiegów wszczepienia układu CRT *de novo* i rozbudowy do CRT poprzednio implantowanych układów. Przeanalizowano dane chorych, u których wszczepiono CRT-D w latach 2015-2019 w Klinice Doktoranta, z uwzględnieniem wszczepień *de novo* jak również rozbudów poprzednio implantowanych CIED do CRT-D. Analiza obejmowała: podstawowe dane demograficzne, kliniczne, wliczając dane z zapisów EKG i obrazów echokardiograficznych, wyniki badań laboratoryjnych oraz stosowane leczenie farmakologiczne. Ponadto uwzględniano dane dotyczące przebiegu zabiegów oraz wystąpienie powikłań. Powikłania podzielono na: wczesne (do 30 dni od zabiegu) i późne. Uwzględniono wystąpienie powikłań infekcyjnych i nieinfekcyjnych. Obserwacja trwała średnio odpowiednio 39 i 34 miesiące w grupie CRT *de novo* i rozbudów, dane dotyczące zgonów uzyskano z Ministerstwa Cyfryzacji.

Grupy różniły się częstotliwością występowania niewydolnością serca spowodowanej stymulacją prawokomorową (*de novo* 0,6% i rozbudowy 6,5%,  $p<0,01$ ), częstością występowania choroby niedokrwiennej (*de novo* 54%, rozbudowy 66%,  $p=0,03$ ), chorób nowotworowych (*de novo* 7,5%, rozbudowy 2,6%,  $p=0,04$ ) oraz arytmii komorowej (*de novo* 14%, rozbudowy 41%,  $p<0,01$ ). Przebieg zabiegu był podobny w obu analizowanych grupach, jedynie dawka promieniowania była istotnie większa w grupie rozbudowy (91mGy vs 75mGy,  $p=0,02$ ). W badanym okresie odnotowano 91 powikłań u 74 chorych (22,7% zabiegów), nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami biorąc po uwagę powikłania wczesne i późne, infekcyjne i nieinfekcyjne, chirurgiczne i związane z układem. Całkowita śmiertelność w okresie obserwacji nie różniła się istotnie pomiędzy grupami, odpowiednio: 26% i 32% ( $p=0,21$ ). Żadna z kategorii powikłań nie wiązała się z większą śmiertelnością, z wyjątkiem istotnego śródzabiegowego krwawienia z łoży, które jako jedyne pogarszało rokowanie.

W trzecim badaniu włączonym do cyklu, analizowano transmisje z systemów zdalnego monitorowania wyzwalanych nieprawidłową pracą urządzenia wszczepialnego. Oceniono dane ze 112 urządzeń objętych akcją serwisową przez producenta z powodu wadliwej baterii. Średni czas obserwacji wyniósł 8 miesięcy.

Odnotowano 3 rodzaje nieprawidłowego działania urządzenia lub elektrody: przedwczesne wyczerpanie baterii (2,7%), reset elektryczny, oraz uszkodzenie elektrody przedsionkowej (obydwa z częstością 0,9%). Wszyscy pacjenci zostali wezwani do Ośrodka Wszczepiającego, w przypadku przedwczesnego wyczerpania baterii wykonano wymianę urządzenia w przeciągu 2 tygodni od dnia odnotowania zdarzenia, w przypadku resetu elektrycznego wgrano nowo oprogramowanie do urządzenia, a w przypadku uszkodzonej elektrody przedsionkowej wymieniono ją w trybie planowym.

Doktorant wnioskuje, że:

1. Czynniki takie jak: wiek, LVEF, Charlton comorbidity index mogą być decydujące przy podejmowaniu decyzji o rodzaju wszczepianego urządzenia. Odpowiednia kwalifikacja do CRT-D vs. CRT-P jest kluczowa, ponieważ odpowiednio zakwalifikowani chorzy z CRT-P mają podobne rokowanie jak ci z CRT-D.
2. Odsetek występowania powikłań, z także ich rodzaje w grupie wszczepień *de novo* i rozbudów są podobne. Obecność CIED nie powinna być czynnikiem limitującym decyzję o wszczepieniu CRT-D. Prowadzenie baz danych jest kluczowe, ponieważ pozwala monitorować odsetek i rodzaje powikłań zabiegów wykonywanych w ośrodku.
3. Zdalny monitoring umożliwia wczesne wykrycie nieprawidłowego działania CIED. Analizowanie danych opartych na rejestrach jest istotne w ocenie odsetka nieprawidłowo działających CIED.

Wnioski odpowiadają na postawione cele i wynikają z uzyskanych wyników. Metodologia badań jest prawidłowa i została przedstawiona w sposób wystarczająco szczegółowy, by można ją było powtórzyć. Liczebności badanych grup są wystarczające do realizacji celów postawionych przed poszczególnymi pracami. Użyto właściwych metod statystycznych.

W dyskusji Doktorant w sposób ciekawy omawia uzyskane wyniki w kontekście danych publikowanych wcześniej, przywołując 38 pozycji aktualnego

piśmiennictwa. Rozdział wyczerpująco dyskutuje uzyskane wyniki i posiada istotną wartość dydaktyczną.

#### Ograniczenia pracy

Praca nie ma istotnych ograniczeń a Doktorant sam w sposób wyczerpujący dyskutuje nieliczne niedostatki metodologiczne, omawiając poszczególne prace. Świadczy to o jego dojrzałości naukowej i wyważonym oraz krytycznym podejściu do uzyskiwanych przez siebie wyników. Z obowiązku recenzenta pragnę jedynie zwrócić uwagę na kilka drobnych kwestii:

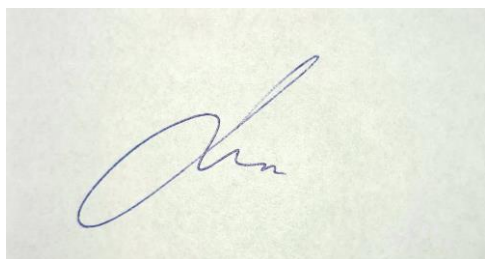
1. W analizie pacjentów z CRT-D vs CRT-P (pierwsza publikacja w cyklu), Doktorant stwierdził rzadsze stosowania leków beta-adrenolitycznych (BB), oraz antagonistów aldosteronu (MRA) w grupie CRT-P. Doktorant podejmuje próbę wyjaśnienia tego faktu w dyskusji, jednak pomimo wyższych wartości LVEF, należy stwierdzić że lwią część pacjentów z CRT-P nadal miała wskazania do stosowania MRA a BB można było (i należało u pacjentów HFrEF, a tacy byli analizowani) włączyć po implantacji urządzenia, nie obawiając się już bradykardii. Jak skomentuje to Doktorant?
2. W tej samej publikacji, stwierdzono brak różnic przeżywalności pomiędzy pacjentami z CRT-P a CRT-D w 29 miesięcznej obserwacji. Czy jednak, mając średnio o 11% wyższą LVEF, pacjenci z CRT-P nie powinni byli mieć niższej śmiertelności? Czy wg Doktoranta, do braku różnic w śmiertelności mogło przyczynić się rzadsze stosowanie BB i MRA w grupie CRT-P?
3. W tej samej publikacji – nie znalazłem danych dotyczących przyczyn zgonu w grupach z CRT-D i CRT-P. Oceniając wpływ braku ICD na rokowanie, pierwsze, czego oczekiwalibyśmy, to różnic w śmiertelności nagłej. W tej publikacji jednak podano jedynie śmiertelność całkowitą, brak jest uszczegółowienia przyczyn zgonu.
4. Doktorant nie ustrzegł się pojedynczych potknięć językowych i przejęzyczeń („ostania z wymienionych publikacji” na str. 8)

Przedstawione uwagi są w większości jedynie sugestiami do rozważenia przy opracowywaniu materiału do kolejnych publikacji, w niczym nie umniejszając, w mojej ocenie wysokiej wartości pracy. Publikacje włączone do cyklu, stanowiącego podstawę przedstawionej mi do recenzji rozprawy, zostały opublikowane w prestiżowych czasopismach

z Listy Filadelfijskiej, po uprzedniej pozytywnej ocenie recenzentów i edytora. Wnoszą do tematu CRT istotną z poznawczego punktu widzenia wiedzę, ale mają także praktycznie implikacje, pozwalające zoptymalizować leczenie trudnej grupy chorych. Niniejsza rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (Dz. U. 2018 poz. 1668). Dlatego też zwracam się do Wysokiego Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, o dopuszczenie lek. med. Macieja Grymuzy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem

Prof. dr hab.n.med. Radosław Lenarczyk

A rectangular image showing a handwritten signature in blue ink on a light-colored background. The signature is stylized and appears to be 'R. Lenarczyk'.