



ŚLĄSKI
UNIwersYTET
MEDYCZNY
W KATOWICACH

I Katedra i Klinika Kardiologii

Wydział Nauk Medycznych w Katowicach

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Górnośląskie Centrum Medyczne im. prof. Leszka Gieca SUM w Katowicach

Tel. (32) 359 88 90; ul. Ziołowa 47, 40-635 Katowice

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Katarzyna Mizia-Stec

dr hab. n. med. Maciej Wybraniec

adiunkt habilitowany

Katowice, 06 stycznia 2023 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. Piotra Gardziejczyka

pt: „Tachykardiomiopatia u pacjentów ze strukturalną chorobą serca – wpływ zabiegu ablacji przezcewnikowej na jakość życia, parametry kliniczne i biochemiczne”

Promotor: **dr hab. n. med. Aleksander Maciąg**

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Piotra Gardziejczyka podejmuje temat oceny znaczenia przezskórnej ablacji arytmii nad- i komorowych w leczeniu pacjentów z tachykardiomiopatią nałożoną na strukturalną chorobę serca.

Wyróżnienie spośród pacjentów z tachykardiomiopatią populacji pacjentów z czystą dysfunkcją lewej komory związaną z przetrwałą arytmia oraz pacjentów z wtórnie nałożoną arytmia jako dalszą przyczyną progresji niewydolności serca u pacjentów z wcześniej rozpoznaną chorobą strukturalną ma istotne znaczenie rokownicze. Skuteczna kontrola rytmu i częstości rytmu w pierwszej grupie może prowadzić do całkowitej regresji dysfunkcji

skurczowej lewej komory, a w drugiej może prowadzić do wzrostu frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF), a nawet poprawy rokowania. W badaniu CASTLE-AF, pacjenci z napadowym i przetrwałym migotaniem przedsionków i LVEF $\leq 35\%$, którzy byli poddani zabiegowi izolacji żył płucnych cechowali się istotnie lepszym rokowaniem długoterminowym. Identyfikacja wszelkich arytmii nad- i komorowych jako swoistego akceleratora niewydolności serca jawi się jako jeden z kluczowych punktów uchwytu współczesnego leczenia niewydolności serca, niezależnie od gwałtownego postępu w zakresie farmakoterapii. W tym kontekście temat niniejszej dysertacji oceniam jako aktualny klinicznie i niezwykle interesujący pod względem naukowym.

Rozprawa lek. Piotra Gardziejczyka ma układ typowy dla monografii i składa się z 98 stron, na które przypada spis treści, wykaz skrótów, wstęp, przejrzyste cele pracy, hipoteza badawcza, metodyka badania, przejrzyste przedstawione wyniki z tabelami i rycinami, dyskusja z omówieniem ograniczeń we wnioskowaniu, wnioski płynące z dysertacji, dwujęzyczne streszczenie, spis piśmiennictwa, spis rycin i tabel.

Autor rozprawy doktorskiej podzielił **wprowadzenie** na dwanaście części, w których m.in. zwięźle i dokładnie przedstawił definicję, epidemiologię i patofizjologię tachykardiomiopatii. Na uznanie zasługuje przedstawienie szczegółowego algorytmu diagnostycznego. Co więcej, Doktorant w sposób przemyślany nawiązał do poszczególnych arytmii będących przyczyną pogorszenia funkcji skurczowej lewej komory. W tym miejscu zabrakło jedynie nawiązania do tzw. dyssynchronopatii u pacjentów z zaburzeniami przewodnictwa śródkomorowego, jako pokrewnej przyczyny dysfunkcji skurczowej lewej komory. W dalszej części Autor omówił narzędzia potrzebne do realizacji swojego planu badawczego, tj. metody oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia, znaczenie echokardiografii w diagnostyce tachykardiomiopatii oraz wyjaśnił znaczenie biomarkerów niewydolności serca.

Na uwagę zasługują jasno sprecyzowane cele badawcze, opisane na **str. 30** rozprawy, które uwzględniają analizę wpływu ablacji przezcewnikowej zaburzeń rytmu serca na

- wskaźniki jakości życia;
- parametry biochemiczne i zmienne kliniczne u pacjentów z chorobą strukturalną z nałożoną tachykardiomiopatią.

Pod względem **metodyki** badanie miało charakter prospektywny i objęło kolejnych, objawowych pacjentów z rozpoznaniem strukturalnej choroby serca, LVEF $\leq 50\%$

z podejrzeniem istotnego komponentu tachykardiomiopatii, którzy spełniali kryteria włączenia i nie spełniali kryteriów wyłączenia. Wszyscy pacjenci włączeni do badania zostali zakwalifikowani do różnych zabiegów ablacji przezcewnikowej przetrwałych arytmii. Spośród przedstawionych kryteriów wyłączenia na uznanie zasługuje wykluczenie przez Autora pacjentów z potencjalnymi wtórnymi przyczynami zaostrzenia niewydolności serca, tj. niedokrwieniem, ostrą patologią zastawkową, kryzą nadciśnieniową i nadczynnością tarczycy. W badaniu wyjściowo oceniano szereg parametrów klinicznych, biochemicznych, biomarkery niewydolności serca (NT-proBNP, troponina T, CK-MB, sST-2, TIMP-1, MMP-9). Wyjściowo analizowano również zmienne echokardiograficzne (LVEF) oraz oceniano jakość życia zależną od stanu zdrowia przy użyciu zwalidowanych kwestionariuszy: EQ-5D-3L i MLHFQ. W badaniu efekty leczenia oceniane były po 3. (kwestionariusze jakości życia, spoczynkowy zapis ekg) i 6. miesiącach od zabiegu ablacji (badanie echokardiograficzne, monitorowanie Holter ekg, kwestionariusze jakości życia, ocena kliniczna, spoczynkowy zapis ekg, analiza biomarkerów). Autor zastosował w swoim badaniu odpowiednie metody statystyczne, włącznie z użyciem odpowiednich testów do porównań pomiędzy zmiennymi powiązanymi.

Na podstawie przedstawionych do oceny danych stwierdzam, że autor uzyskał oryginalne wyniki, spośród których na podkreślenie zasługuje:

1. poprawa w zakresie wyników kwestionariuszy jakości życia MLHFQ i EQ-5D-3L po 3 i 6 miesiącach w porównaniu do wyjściowych wartości, niezależnie od skuteczności zabiegu ablacji;
2. istotny wzrost LVEF po 6 miesiącach od zabiegu w całej populacji oraz w populacji pacjentów ze skutecznym zabiegiem ablacji;
3. nieistotne statystycznie zmniejszenie wymiarów lewej komory wyłącznie w grupie pacjentów ze skutecznym zabiegiem ablacji;
4. istotne zmniejszenie stężenia NT-proBNP i troponiny T po 6 miesiącach od zabiegu ablacji;
5. porównywalne stężenie biomarkerów sST-2, MMP-9 oraz TIMP-1 po 6 miesiącach od zabiegu ablacji.

Dyskusja została napisana w sposób obszerny i wyczerpujący, z dokładnym omówieniem odpowiedniej bibliografii. Doktorant poświęcił dużo uwagi omówieniu różnych metod oceny

jakości życia zależnej od stanu zdrowia w kontekście wyników swojego badania. Podejście do dyskusji świadczy o doświadczeniu na polu klinicznej arytmologii i leczenia niewydolności serca. Wartościowym elementem jest uwzględnienie przez Autora potencjalnych ograniczeń we wnioskowaniu.

Chociaż praca przeprowadzona została na niewielkiej grupie 35 pacjentów, uzyskane wyniki podkreślają zasadność kwalifikacji pacjentów z niewydolnością serca z wachlarzem arytmii nad- i komorowy do zabiegu przezcewnikowej ablacji. Należy odnotować, że wyniki uzyskane przez Doktoranta zostały uprzednio opublikowane w recenzowanym czasopiśmie naukowym posiadającym współczynnik impact factor (IF). Na wyróżnienie zasługuje bardzo wysoka jakość manuskryptu i brak błędów językowych. Badanie jest proste w swojej konstrukcji i dostarcza łatwych do interpretacji informacji, które zostały przez Doktoranta zinterpretowane w odpowiedni sposób.

Lektura powyższej rozprawy doktorskiej nasuwa jednak pewne uwagi:

1. W pracy Doktorant przeprowadził analizę na stosunkowo niewielkiej grupie 35 pacjentów, co miało znaczący wpływ na wartość kliniczną przeprowadzonych porównań międzygrupowych w zakresie zmiennych powiązanych (0 vs. 3 vs. 6 miesięcy obserwacji).
2. Pomimo obiecujących wyników dotyczących znaczenia ablacji przezcewnikowej w poprawie jakości życia oraz poprawie parametrów klinicznych, uzyskane dane muszą być interpretowane z ostrożnością z dwóch powodów. Po pierwsze populacja pacjentów z chorobą strukturalną była heterogenna i uwzględniała pacjentów z etiologią niedokrwienną i nie-niedokrwienną niewydolności serca, a także z różnego rodzaju patologią strukturalną oraz dużą rozpiętością frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF $\leq 50\%$). Z drugiej strony, Doktorant analizował wpływ ablacji wykonywanej różnymi technikami z powodu różnych arytmii nad- i komorowych. Zasadne wydaje się planowanie podobnych badań na wąskiej grupie pacjentów, np. z migotaniem przedsionków i bardziej określoną etiologią niewydolności serca.
3. W badaniu ewidentnie brakuje grupy kontrolnej porównywalnej z grupą badaną pod względem zmiennych podstawowych, w której stosowano by postępowanie zachowawcze.

4. Kryteria wyłączenia powinny uwzględniać przeciwwskazania do zabiegu ablacji, ponieważ we flow-chart 1 pacjent został wyłączony z badania z powodu skrzepliny stwierdzonej w obrębie uszka lewego przedsionka.
5. Kryteria włączenia do badania zostały szczegółowo opisane na stronie 32 manuskryptu. Należy założyć, że wszystkie kryteria musiały być spełnione łącznie, aby zakwalifikować pacjenta do badania, ale w tekście nie zostało to sprecyzowane.
6. Chętnie poznałbym opinię Doktoranta na temat stwierdzonej poprawy w zakresie jakości życia w grupie pacjentów zarówno ze skuteczną, jak i nieskuteczną ablacją substratu arytmii. Czy intensyfikacja farmakoterapii niewydolności serca lub efekt placebo mogą tłumaczyć powyższe wyniki?
7. Jako że ablacja stanowi kluczową interwencję w niniejszej dysertacji, metodyka badania powinna uwzględniać opis każdej z typów ablacji stosowanych dla poszczególnych arytmii. Wskazane byłoby uwzględnienie zasad leczenia przeciwkrzepliwego przed, w trakcie i po zabiegu oraz sprecyzowanie, czy rutynowo wykonywano echokardiograficzne badanie przezprzełykowe. W przypadku zabiegu izolacji żył płucnych, zasadne wydaje się sprecyzowanie, jaki odsetek pacjentów miał wykonaną krioablację, a jaki ablację prądem o częstotliwości radiowej. Opis zabiegów elektrofizjologicznych na str. 34 i 35 jest bardzo lakoniczny.
8. Przedstawiona w Tabeli 2. na str. 40 charakterystyka grupy badanej nie uwzględnia wielu istotnych zmiennych jakościowych (m.in. odsetek pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną i łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, odsetek pacjentów przyjmujących sakubitryl z walsartanem / inhibitory SGLT-2) oraz całkowicie nie uwzględnia zmiennych ilościowych poza wiekiem grupy badanej (m.in. badania laboratoryjne, parametry echokardiograficzne). Część z parametrów ilościowych została przedstawiona na rycinach i w następnych tabelach, ale powinny być one dla przejrzystości ujęte w Tabeli 2. Jednymi z istotnych brakujących zmiennych ilościowych są czas od rozpoznania choroby strukturalnej i czas trwania arytmii.
9. W opisie metod statystycznych Autor błędnie używa pojęcia odstępu międzykwartylowego (różnica pomiędzy wartością 3Q i 1Q) do opisu odchylenia wyników, który jest pojedynczą wartością. W wynikach zmienne odbiegające od normalnego przedstawione są w formie przedziału 1. i 3. kwartyli. Jakkolwiek takie

przedstawienie wyników jest poprawne, nie stanowi ono odstępów międzykwartylowego.

10. W polskojęzycznych tabelach Autor błędnie posługuje się kropką zamiast przecinkiem w celu przedstawienia wartości dziesiętnych.

W podsumowaniu chciałbym stwierdzić, że pozytywnie oceniam wartość naukową przedstawionej dysertacji, a wysunięte w recenzji uwagi w niczym nie umniejszają tej oceny. Rozprawa doktorska lekarza Piotra Gardziejczyka cechuje się oryginalnością i daje gwarancje opanowania podstaw prowadzenia badań naukowych. Należy podkreślić, że wyniki pracy mogą stanowić realny punkt wyjścia do dalszych badań mogących w sposób realny kształtować sposób leczenia pacjentów z niewydolnością serca.

Stwierdzam, że rozprawa lekarza Piotra Gardziejczyka **spełnia warunki stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych**. W związku z powyższym zwracam się do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Warszawie z wnioskiem o dopuszczenie jej Autora do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Biorąc pod uwagę fakt publikacji wyników badania w międzynarodowym, recenzowanym czasopiśmie naukowym posiadającym współczynnik IF, zwracam się do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii z **wnioskiem o wyróżnienie** niniejszej rozprawy doktorskiej.

dr hab. n. med. Maciej Wybraniec
specjalista kardiolog
2598340

dr hab. n. med. Maciej Wybraniec