



Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. prof. nadzw. Jerzy Krzysztof Wranicz

CENTRUM KLINICZNO-DYDAKTYCZNE
92-213 Łódź, ul. Pomorska 251
Tel. 42 201 43 60, fax 42 201 43 61;
www.elektrokardiologia.umed.pl

Łódź, dnia 23 czerwca 2018 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. med. Piotra Futymy

pt.: „Wartość prognostyczna nieinwazyjnej programowanej stymulacji komór u pacjentów z wszczepionym kardiowerterem defibrylatorem. Badanie NIPS-ICD.”

Przedstawiona do oceny praca posiada typowy dla rozprawy doktorskiej układ.

Liczy 53 strony, zawiera 8 rycin, 4 tabele i 75 pozycji piśmiennictwa. Praca przygotowana jest bardzo przejrzysto i nowocześnie.

Tematem rozprawy jest znaczenie prognostyczne nieinwazyjnej programowanej stymulacji komór (NIPS) u pacjentów z wszczepionym kardiowerterem defibrylatorem (ICD).

Tematyka rozprawy jest bardzo interesująca pod kątem poznawczym jak i klinicznym poruszając bardzo istotne zagadnienie jakim jest znaczenie prognostyczne NIPS u chorych z wszczepionym ICD pod kątem zagrożenia występowania groźnych arytmii komorowych, a co za tym idzie adekwatnych interwencji u chorych z już wszczepionym ICD.

Od roku 1980 kiedy po raz pierwszy dokonano udanego wszczepienia ICD u człowieka do chwili obecnej dokonał się niewyobrażalny postęp w zakresie elektrokardiologii.

Urządzenia, które otrzymują chorzy uległy miniaturyzacji, zastosowano dostęp przezżylny do wszczepiania elektrod defibrylujących, same ICD poza funkcją terapii wysokoenergetycznej zostały wyposażone w możliwości terapii niskonapięciowej (ATP). Wszczepiane obecnie ICD posiadają liczne funkcje diagnostyczne dotyczące zarówno oceny samego urządzenia jak

też dające wgląd w funkcje życiowe chorego. Wszystko to możliwe jest do oceny poprzez system telemonitoringu. Wydawać by się mogło, że po niespełna 40 latach doświadczeń wiemy już wszystko...

Niestety wśród wielu nierozwiązanych problemów pozostaje z jednej strony cały czas niedoskonały system kwalifikacji chorych do wszczepienia ICD w ramach profilaktyki pierwotnej skutkujący brakiem korzyści z wszczepionego urządzenia u niektórych chorych, z drugiej strony część chorych prezentuje groźne dla życia arytmie prowadzące do częstych interwencji ICD, co w efekcie skutkuje istotnym pogorszeniem jakości ich życia oraz skróceniem czasu jego trwania. Warto więc wyłonić grupę chorych z ICD o zwiększonym ryzyku wyładowań, aby wdrożyć skuteczniejsze leczenie zapobiegające wystąpieniu arytmii, a tym samym wydłużyć czas ich życia i poprawić jego jakość.

Od lat istnieje konieczność poprawy kwalifikacji chorych do wszczepienia ICD, wielu chorych nigdy nie skorzysta z terapii tego urządzenia i ta grupa jest również warta wyłonienia, gdyż można by było przynajmniej u części takich chorych ograniczyć lub wręcz zaniechać terapii ICD. Te ważne problemy kliniczne zainspirowały Doktoranta do zaplanowania badania klinicznego, które stało się przedmiotem ocenianej dysertacji.

Tytuł pracy jest zgodny z treścią rozprawy.

Wstęp jest obszerny i dobrze uzasadniony merytorycznie. Stanowi on wartościowy element rozprawy i doskonale wprowadzenie do poruszanych w pracy zagadnień. Dokumentuje on bardzo dobrą znajomość przez Autora zagadnień związanych z omawianym tematem. Doktorant omówił wyczerpująco tematykę związaną z historią elektroterapii a w szczególności ICD. Przedstawił problemy związane z ICD, w tym powikłania związane z implantacją, problem nieadekwatnych interwencji oraz braku korzyści/interwencji u chorych z wszczepionymi kardiowerterami.

Autor przedstawił dotychczasowe możliwości diagnostyczne w zakresie przewidywania wystąpienia VT/VF u chorych z ICD, przechodząc płynnie do programowanej stymulacji komór i tematu jego dysertacji czyli nieinwazyjnej programowanej stymulacji komór (NIPS) u pacjentów z ICD.

Cel pracy

Doktorant zaplanował przeprowadzenie badania celem określenia przydatności NIPS w przewidywaniu występowania groźnych arytmii komorowych, a co za tym idzie adekwatnych interwencji u chorych z już wszczepionym ICD.

Material i metody

Doktorant przeprowadził prospektywne badanie obserwacyjne, w którym analizie poddał 105 kolejnych chorych z ICD w wieku 65 ± 11 lat, wśród których było 88 mężczyzn.

U chorych poprzez programowanie ICD wykonywał NIPS z wykorzystaniem protokołu do 3 dodatkowych impulsów po 8 kolejnych impulsach długości cyklu 600, 500 i 400 ms. Punktem końcowym NIPS była indukcja utrwalonego VT/VF lub zakończenie protokołu. Obserwacja kliniczna trwała rok. Protokół badania został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną Okręgowej Izby Lekarskiej w Rzeszowie, a badanie zostało zarejestrowane wraz z nadaniem unikalnego identyfikatora (ClinicalTrials.gov ID: NCT02373306). Warto podkreślić, że szczegółowy protokół badania został opublikowany przez Doktoranta w Trials w 2016 roku. Autor zastosował poprawne analizy statystyczne, nie budzące zastrzeżeń.

Wyniki stanowią wartościową i obszerną część pracy. Sposób prezentacji jest komunikatywny, a tabele i ryciny pozwalają na ułatwiony odbiór przedstawionych danych.

Doktorant podczas NIPS wyindukował VT/VF u 29 (27.6%) pacjentów. Nie zaobserwował poważnych zdarzeń niepożądanych. Wykazał, że w analizowanej grupie chorych w okresie 12 miesięcy obserwacji, u których podczas NIPS wyzwolił VT/VF adekwatne terapie ICD występowały istotnie częściej w porównaniu do chorych bez indukcji VT/VF podczas NIPS (17% vs 4%, $p=0,02$). Doktorant stwierdził, że indukcja VT/VF podczas NIPS miała czułość 63%, swoistość 75%, wartość predykcyjną dodatnią 17% i wartość predykcyjną ujemną 96% w przewidywaniu wystąpienia przyszłych interwencji ICD. Poza wynikiem NIPS, dr Futyma udowodnił, że wiek ≥ 65 lat, (87,5% vs 51%, $p=0,047$), wywiad uprzedniego wystąpienia VT/VF (100% vs 57,3%, $p=0,009$), poprzednie adekwatne terapie ICD (75% vs 36,5%, $p=0,032$) oraz dłuższy czas trwania zespołu QRS były również związane z występowaniem VT/VF. Dokonana przez Doktoranta analiza wieloczynnikowa wykazała, że wraz z czasem trwania zespołu QRS, wynik NIPS jest niezależnym wskaźnikiem wystąpienia przyszłych VT/VF, szczególnie u chorych z niedokrwioną etiologią choroby serca.

Niewątpliwie w świetle dotychczasowych doniesień naukowych jest bardzo ważna informacja dająca odpowiedź na postawiony przez Doktoranta cel pracy.

Dyskusja jest prowadzona jasno i kompetentnie, stanowi silną stronę pracy, wskazując na wielką sprawność intelektualną Doktoranta i łatwość poruszania się w badanym przez Niego obszarze wiedzy.

Autor w wyczerpujący sposób, w oparciu o wyniki własne i piśmiennictwo omówił zagadnienia związane z indukowalnością VT/VF podczas NIPS, wartością prognostyczną NIPS oraz innymi czynnikami związanymi z występowaniem VT/VF.

Przeprowadzona dyskusja dowodzi pełnego zrozumienia podjętej przez Doktoranta tematyki, właściwej oceny uzyskanych wyników, ich krytycznej analizy jak i doświadczenia klinicznego Autora. Liczne odwołania do piśmiennictwa oraz łatwość prowadzenia polemiki przez Doktoranta sprawia, że pracę czyta się z przyjemnością i zainteresowaniem. Styl, jakim napisana jest praca, jest bardzo dobry. W rozprawie, jako uzupełnienie dyskusji, Autor zamieścił ograniczenia swojej pracy. Świadczy to o Jego dojrzałości naukowej i krytycznym podejściu do uzyskanych wyników.

Wniosek stwierdzający, że: „Spośród pacjentów posiadających ICD, wartość predykcyjna NIPS jest większa u chorych z etiologią niedokrwienną. Nie-indukowalność podczas NIPS identyfikuje z dużą dokładnością tych chorych, u których podczas obserwacji klinicznej nie wystąpią zdarzenia arytmiczne”, jest logicznie wyprowadzony z całości wyводу, stanowiąc merytoryczną odpowiedź na postawione przez Autora na początku rozprawy zapytanie w postaci sformułowanego celu badania.

Doktorant w podsumowaniu zastawia się: „czy NIPS może posłużyć jako czynnik wskazujący na chorych, którzy mogliby odnieść korzyść z profilaktycznej ablacji lub intensyfikacji terapii przeciwaritmicznej” - konkluduje, że wymaga to dalszych badań.

Piśmiennictwo jest obszerne i adekwatnie dobrane do treści rozprawy, zawiera również pozycje polskie, a jego wybór potwierdza bardzo dobrą znajomość dostępnej i aktualnej literatury tematu poruszanego w rozprawie. Podkreślenia wymaga fakt, że aż 7 cytowanych publikacji, to publikacje autorstwa Doktoranta. Przedstawione przez Autora piśmiennictwo zawiera również najnowsze prace i zostało umiejętnie wykorzystane w tekście rozprawy.

Uwagi i pytania do Doktoranta

Praca jest niezwykle syntetyczna, pozbawiona nadmiaru treści, który mógłby rozproszyć uwagę czytelnika. Nie mam merytorycznych uwag do przedstawionej dysertacji. Rozprawa przygotowana jest niezwykle starannie, niemniej z obowiązku recenzenta chciałbym przedstawić dwie uwagi o charakterze redakcyjnym:

1. Proponowałbym słowo „predyktor” zastąpić polskim „czynnik rokowniczy”
2. Widziałbym potrzebę uzupełnienia pracy o spis tabel i rycin, co w moim przekonaniu znacząco poprawi percepcję pracy.

Jednakże powyższe drobne uwagi nie zmniejszają mojej bardzo pozytywnej oceny pracy doktorskiej lek. med. Piotra Futymy.

Chciałbym zadać Doktorantowi dwa pytania:

1. jak ocenia przydatność NIPS w kwalifikacji do implantacji ICD w profilaktyce pierwotnej?
2. czy wartość predykcyjna NIPS jest podobna w grupie chorych implantowanych w ramach profilaktyki pierwotnej i wtórnej?

Podsumowanie

Dr Piotr Futyma mimo młodego wieku jest kardiologiem z ponad 8-letnim doświadczeniem w elektrokardiologii potwierdzonym Certyfikatem Operatora Elektrofizjologii Sekcji Rytmu Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Jest autorem ponad 20 publikacji w czasopismach naukowych, polskich i zagranicznych o łącznym Impact Factor wynoszącym ok 20 punktów. Doktorant wielokrotnie występował na zjazdach krajowych (Polstim, PTK) na kilku dużych kongresach zagranicznych: HRS 2017, ESC 2017, EHRA 2018 i HRS 2018. Osobiście z dużą satysfakcją obserwuję Jego rozwój zawodowy i naukowy, będąc świadkiem jego wystąpień, jak również zawsze rzeczowej dyskusji potwierdzającej Jego głęboką wiedzę.

Przedstawiona mi do recenzji praca stanowi oryginalne i wartościowe dokonanie Doktoranta oraz świadczy o bardzo dobrym opanowaniu warsztatu pracy naukowej jak i wyborze jej tematyki. Rozprawa przygotowana jest niezwykle starannie, a temat, który podjął Doktorant w swojej dysertacji jest szczególnie interesujący i na czasie wobec potrzeby wyłonienia grupy chorych z ICD o zwiększonym ryzyku wylądowań, aby zoptymalizować leczenie zapobiegające wystąpieniu arytmii. Autor potrafił właściwie zaplanować badanie i bardzo dobrze je zrealizować. Wyprowadzony wniosek ma w moim przekonaniu duże znaczenia kliniczne.

W mojej ocenie rozprawa doktorska lek. med. Piotra Futymy pt.: „Wartość prognostyczna nieinwazyjnej programowanej stymulacji komór u pacjentów z wszczepionym kardiowerterem defibrylatorem. Badanie NIPS-ICD” dowodzi bardzo dobrego przygotowania teoretycznego w dziedzinie odpowiadającej podjętemu tematowi, świadczy o umiejętności samodzielnego planowania i prowadzenia badań naukowych oraz obiektywnej i krytycznej ocenie uzyskanych wyników, a więc spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych określone w art.13, ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65 poz. 595, z późn. zmianami).

W związku z tym zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie z wnioskiem o dopuszczenie lek. med. Piotra Futymy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z uwagi na wysoką wartość pracy, która potwierdza dużą dojrzałość naukową Doktoranta składam wniosek do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie o przyznanie wyróżnienia.

Dr hab. med. prof. nadzw. UM Jerzy Krzysztof Wranicz

