

Recenzja pracy doktorskiej lekarza Mikołaja Barczyńskiego

„Wczesne oraz odległe powikłania zabiegów elektroterapii serca”

Promotor pracy: prof. dr hab. med. Przemysław Mitkowski

Kardiologia to jedna z dziedzin medycyny, która rozwija się aktualnie bardzo dynamicznie w kierunku zaawansowanych technologii, pozwalających skutecznie diagnozować, monitorować i leczyć schorzenia układu sercowo-naczyniowego. Jednym z najważniejszych osiągnięć w tej dziedzinie poza rozwojem farmakoterapii oraz interwencyjnego leczenia zespołów wieńcowych jest rozwój kardiologicznych urządzeń wszczepialnych (CIEDs), takich jak stymulatory serca (PM), kardiowertery-defibrylatory (ICD), stymulatory resynchronizujące (CRT) oraz przezskórne metody ablacji zaburzeń rytmu serca. Te metody terapii niewątpliwie uzupełniają możliwości farmakoterapii, a niektóre z nich mają udowodnioną rolę w poprawie rokowania pacjentów. Elektroterapia stosowana jest szeroko m.in. w leczeniu chorych z niewydolnością serca (HF), czy też w zapobieganiu nagłemu zgonowi sercowemu (SCD). Odsetek pacjentów z CIEDs systematycznie rośnie na całym świecie. W Europie i Ameryce Północnej liczba pacjentów z wszczepionymi urządzeniami wzrasta o około 4–6% rocznie w przypadku PM i ICD. W 2021 roku w Polsce wykonano ponad 37 tysięcy implantacji stymulatorów serca i około 7 tysięcy wszczepień ICD, a na świecie rocznie ponad 1 milion pacjentów ma implantowane urządzenia do elektroterapii serca. Zabiegi te nie są niestety wolne od powikłań. Mimo, iż poważne powikłania związane z elektroterapią serca występują stosunkowo rzadko, są istotnym zagadnieniem. Mogą one pojawić się zarówno w okresie okołoperacyjnym, jak i w obserwacji odległej. Aspektami o

udowodnionym znaczeniu w redukcji powikłań elektroterapii są odpowiednia kwalifikacja pacjentów, staranność podczas procedury implantacji i regularne kontrole urządzeń. Informacje o powikłaniach pozyskiwane są z doświadczeń własnych, badań obserwacyjnych oraz rejestrów jedno- i wieloośrodkowych. Zasadne jest prowadzenie statystyki powikłań danego ośrodka i porównanie jej z danymi z rejestrów wieloośrodkowych.

Doktorant podjął się analizy częstości występowania powikłań wczesnych i odległych zabiegów z zakresu elektroterapii oraz próby wyodrębnienia czynników predykcyjnych do wystąpienia powikłań w obserwacji wczesnej i odległej. Taka tematyka zgodna jest z nurtem aktualnych badań nad CIEDs. Ważny z klinicznego punktu widzenia jest nie tylko rozwój nowych technologii zabiegowych stosowanych w kardiologii, ale również ocena powikłań, ponieważ ma to wpływ na skuteczność leczenia, bezpieczeństwo pacjenta, wyniki długoterminowe terapii, a także koszty leczenia. Wybór tematyki pracy i określenie jej celów są zatem trafne i aktualne ze względu na rosnącą liczbę pacjentów z kardiologicznymi urządzeniami wszczepialnymi i coraz szersze zastosowanie zabiegowego leczenia zaburzeń rytmu i przewodzenia.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska liczy 86 stron, w tym 23 tabele, 19 rycin i 45 pozycji piśmiennictwa. Układ pracy jest typowy dla rozpraw doktorskich.

W rozdziale Wstęp Doktorant zwięźle omówił rolę CIEDs we współczesnej kardiologii z uwzględnieniem wskazań do implantacji różnego rodzaju urządzeń oraz ich różnego rodzaju powikłania wczesne i odległe. Podrozdział dotyczący techniki wszczepiania CIEDs umieszczony przez Autora w rozdziale Wstęp w opinii recenzenta powinien raczej znajdować się w części dotyczącej Metodyki.

Postawione cele lek. Mikołaj Barczyński zrealizował w oparciu o dane uzyskane z jednoośrodkowego rejestru kolejnych zabiegów wykonywanych w Pracowni Elektroterapii



Szpitala Klinicznego im. Przemienienia Pańskiego w Poznaniu. Wszyscy chore leczeni byli w I Klinice Kardiologii w Poznaniu, a protokół badania uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Jako pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto wystąpienie powikłania w okresie obserwacji wczesnej (do 30 dni od zabiegu) lub odległej (powyżej 30 dni do 12 miesięcy od zabiegu). Jako drugorzędowy punkt końcowy przyjęto zgon z jakiegokolwiek przyczyny. Analizowane powikłania Doktorant podzielił na duże i małe i scharakteryzował w odpowiedniej tabeli. Zaletą pracy jest wiele ocenianych danych z zakresu charakterystyki podstawowej, klinicznej i zabiegowej pacjentów co pozwoliło na bardzo wnikliwą ocenę częstości występowania powikłań w obserwacji wczesnej i odległej po zabiegu oraz próby wyodrębnienia czynników predykcyjnych do wystąpienia powikłań. Jak wspomniano powyżej, w Rozdziale Metody zasadnym byłoby umieszczenie opisu technik zabiegowych (zamiast we Wstępie), a także dodanie kilku dodatkowych definicji tj. czym był zabieg naprawczy ze wskazań infekcyjnych, czy też zabieg naprawczy ze wskazań nieinfekcyjnych.

W analizie statystycznej prawidłowo dobrano test statystyczne, a jej uzupełnieniem mogłaby być informacja w jakim programie statystycznym zostały wykonane analizy. Dodatkowo istotnym uzupełnieniem byłaby informacja zawarta w tym rozdziale dotycząca tego, czy zastosowano jakieś metody eliminacji zmiennych włączonych do modelu analizy wieloczynnikowej regresji? Jakie cechy włączono przy budowie modelu, a jakie nie? Doktorant wspomina tu tylko, że włączono „wybrane parametry”, ale nie precyzuje jakie.

Wyniki lek. Mikołaj Barczyński przedstawił bardzo skrupulatnie posiłkując się aż 23 tabelami i 19 rycinami. W 12 miesięcznej obserwacji odnotowano łącznie 131 powikłań (12,6% zabiegów). Odsetek powikłań wczesnych wyniósł 10,5% (tj. 83% wszystkich powikłań), a powikłań odległych 2,1% (17% wszystkich powikłań). W okresie obserwacji wczesnej (do 30



dni od zabiegu) doszło do 28 zgonów (3% pacjentów), przy czym nie były to zgony związane z zabiegiem. W obserwacji odległej stwierdzono 104 zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (10% pacjentów). Analiza wieloczynnikowa ryzyka wystąpienia powikłania w czasie 12 miesięcznej obserwacji wykazała istotnie statystycznie mniejsze ryzyko dla wystąpienia powikłania w grupie pacjentów poddanych zabiegowi wymiany generatora, natomiast analiza wieloczynnikowa ryzyka wystąpienia powikłania wczesnego wykazała istotne statystycznie większe ryzyko wystąpienia powikłania w grupie pacjentów leczonych podwójną terapią przeciwpłytkową (DAPT), a dla pacjentów poddawanych zabiegom wymiany generatora wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia powikłania wczesnego. W analizie wieloczynnikowej wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w czasie 12 miesięcznej obserwacji wykazano istotne statystycznie większe ryzyko wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w czasie 12 miesięcznej obserwacji w zależności od wieku, a także dla chorych ze stwierdzaną niewydolnością serca. W zakresie przedstawionych wyników i wykonanych analiz nasuwa się kilka uwag:

1. W analizie zgonu cennym uzupełnieniem byłaby informacja dotycząca występowania zgonów u pacjentów, u których wystąpiły i nie były obecne analizowane powikłania. Czy różne oceniane przez Doktoranta powikłania wczesne i odległe, a także duże i małe miały istotny wpływ na śmiertelność pacjentów? Może warto byłoby włączyć je również do analizy wieloczynnikowej czynników ryzyka zgonu, a także przedstawić krzywe Kaplana-Meiera śmiertelności pacjentów z i bez powikłań?
2. Czy Doktorant analizował wpływ dostępu naczyniowego (żyła odpromieniowa, pachowa, podobojczykowa) stosowanego podczas zabiegu na występowanie



powikłań zabiegów elektroterapii? Wg publikowanych danych taki wpływ w przypadku różnych powikłań jest zauważalny.

3. Czy Autor poddał analizie wpływ umiejscowienia kieszonki CIEDs – podskórnio/podmięśniowo na obserwowane powikłania np. krwiaka łoży urządzenia? Taka analiza byłaby w opinii recenzenta cennym uzupełnieniem.
4. Czy w przedstawionej analizie uwzględniano również zabiegi usunięcia elektrod bez implantacji nowego układu?
5. W zakresie ocenianych parametrów wpływających na powikłania oraz śmiertelność cennym uzupełnieniem byłoby włączenie również niedokrwistości do ocenianych zmiennych. W charakterystyce podstawowej Doktorant przedstawia dane dotyczące badań laboratoryjnych m.in. odsetka chorych z obniżoną wartością hemoglobiny zatem parametr ten mógłby być włączony do analizy.

Drobne uwagi edytorskie:

- Tabele 1-6 – warto uzupełnić o to z jakich wytycznych pochodzą przedstawione wskazania.

- Rozdział 4.5, strona 18 – błąd przy oznaczeniu numeru Tabeli w tekście.

- Tabela 8 – płyn w osierdziu – odsetek wynoszący 10,2%?

- Rycina 6 – Micra – raczej należałoby zastąpić sformułowaniem „stymulator bezelektrodowy”, aby unikać nazw firmowych.

- Rycina 9 – sugeruję w legendzie zastosowanie dużych liter zamiast małych dla przedstawionych w niej skrótów, takich jak w całej rozprawie doktorskiej.

- Tabela 12 i 13 oraz dalsze – przy wartościach „p” umieszczone są literki – sugeruję umieścić je jako indeks górny dla uzyskania lepszej przejrzystości przedstawianych parametrów.



- Tabela 15 – kolumna 3 – zamiast określenia „bez powikłań” rozumiem, że powinni być np. „żyjący”.

Na podstawie otrzymanych wyników Autor wysnuł wnioski: 1) Zabiegi z zakresu elektroterapii serca choć uznawane za bezpieczne związane są z istotnym odsetkiem powikłań sięgającym w tym badaniu aż 12.6%, w tym powikłań dużych ok 3.9%; 2) Większość powikłań występuje w okresie do 30 dni od zabiegu; 3) Najczęstsze powikłania wczesne to krwiak i krwawienie okołozabiegowe; 4) Nie wykazano związku między wystąpieniem powikłania wczesnego, a ryzykiem wystąpienia powikłań odległych; 5) Główną grupę powikłań odległych stanowią powikłania związane z elektrodami; 6) Wymiana generatora pozostaje zabiegiem obciążonym najmniejszym ryzykiem wystąpienia powikłania wczesnego; 7) Podwójna terapia przeciwpłytkowa jest predyktorem wystąpienia powikłania wczesnego. Przedstawione wnioski korelują z celami pracy, są wyciągnięte poprawnie i odnoszą się prawidłowo do postawionych we wstępie pracy celów.

W Dyskusji Autor odnosi się do uzyskanych wyników w świetle dotychczas publikowanych danych. Dyskusja świadczy o dobrej znajomości zagadnienia i aktualnego piśmiennictwa. Doktorant omawia jak niejednoznaczne są dotychczas publikowane dane oraz wskazuje na aspekty związane z rozbieżnością wyników między różnymi badaniami.

Wnikliwa znajomość powikłań elektroterapii i częstości ich występowania jest niezwykle istotna i pozwala na podejmowanie działań o charakterze profilaktycznym. Analiza powikłań własnych jest bardzo cennym i obligatoryjnym warunkiem dobrej praktyki klinicznej. Ocena czynników ryzyka poszczególnych powikłań umożliwia odpowiednie zaplanowanie zabiegu i optymalne przygotowanie do niego pacjenta i zespołu zabiegowego. Uwagi przedstawione w recenzji nie umniejszają wartości opracowania. Przedstawiona rozprawa



doktorska wskazuje, że Doktorant wykazał dobre przygotowanie merytoryczne i znajomość zagadnienia. Praca jest cennym opracowaniem wnoszącym dodatkowe informacje dla praktyki klinicznej i dowodzi, że lek. Mikołaj Barczyński dobrze radzi sobie z opracowaniem i interpretacją wyników otrzymanych w badaniu naukowym. Gratuluję Doktorantowi, a także Promotorowi pomysłu i jego realizacji w ramach przeprowadzonego rejestru.

Podsumowując, należy stwierdzić, że praca doktorska lek. Mikołaja Barczyńskiego pt. „*Wczesne oraz odległe powikłania zabiegów elektroterapii serca*” jest wartościowym i cennym opracowaniem dotyczącym częstości występowania powikłań wczesnych i odległych oraz czynników predykcyjnych do wystąpienia powikłania zabiegów elektroterapii. Przedstawiona do oceny dysertacja lek. Mikołaja Barczyńskiego stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, dowodzi posiadania wiedzy teoretycznej w dyscyplinie nauki medycznej oraz umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, spełniając w pełni formalne i merytoryczne warunki stawiane rozprawom doktorskim, określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789 ze zm.) w związku z art. 179 ust. 1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 roku przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669 ze zm.). W związku z tym wnioskuję do Wysokiej Rady o dopuszczenie lek. Mikołaja Barczyńskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Zabrze, dn. 19.11.2024 r.


dr hab. n. med.
Ewa Jędrzejczyk-Patej
kardiolog

dr hab. med. Ewa Jędrzejczyk-Patej

Oddział Kliniczny Kardiologii

Katedry Kardiologii, Wrodzonych Wad

Serca i Elektroterapii, Śląskie Centrum

Chorób Serca w Zabrzu