

dr hab. med. Michał Lewandowski
II Klinika Zaburzeń Rytmu Serca
Centrum Zaburzeń Rytmu Serca
Narodowego Instytutu Kardiologii
Ul. Alpejska 42 , Warszawa

Warszawa 04.04.2025

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Dagmara Kowala

Tytuł " Ocena wpływu wybranych parametrów biochemicznych i danych uzyskanych z telemonitoringu w urządzeniach CRTD na rokowanie pacjenta"

Rozprawa na stopień naukowy doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki o zdrowiu

Promotor: Prof. dr hab. n. farm. Błażej Rubiś
Promotor: Prof. dr hab. n. med. Przemysław Mitkowski
Katedra i Zakład Chemii Klinicznej i Diagnostyki Molekularnej
Katedra i Klinika Kardiologii Kolegium Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań

Praca powstała w oparciu o monotematyczny cykl trzech artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych, indeksowanych w bazie PubMed.

Łączna wartość wskaźnika Impact Factor (IF) -wskaźnika oddziaływania dla prezentowanego cyklu prac wynosi 9,1, a punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW) 260.

Łączna wartość wskaźnika IF dla prac prezentowanych poza cyklem wynosi 15,7.

Wskaźnik IF dla wszystkich prac wynosi 25,8. Według WOS: H-Index=5, 194 cytowania (190 bez autocytowań), co dowodzi i warto jest podkreślenia istotnej aktywności naukowej doktoranta poza prezentowaną w dysertacji tematyką.

Prace badawcze wykonywane w ramach doktoratu wdrożeniowego zostały sfinansowane z grantu nr DWD/4/56/2020 przyznanego przez Ministerstwo Edukacji i Nauki.

Prawidłowość układu pracy i struktury podziału treści.

Przedłożona mi do recenzji dysertacja ma typowy układ dla tego rodzaju prac. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi rozprawa składa się z cyklu powiązanych ze sobą tematycznie trzech prac: dwóch oryginalnych oraz jedna z nich w formie opisu przypadku. Doktorant jest pierwszym autorem wszystkich prac cyklu.



Dobór literatury, umiejętność wykorzystania źródeł.

Opracowanie zawiera łącznie 111 pozycji piśmiennictwa. Omówienie cyklu wyłączając publikacje obejmuje 41 pozycji, zaś prace cyklu to odpowiednio P1/P2/P3:25/21/24, czyli cały cykl to 70 pozycji. Jest ono wyjątkowo dobrze dobrane pod kątem analizowanej tematyki, zarówno w zakresie treści, ale co istotne zawiera również najbardziej aktualne pozycje w tym zakresie.

Cel pracy, trafność podjętej problematyki badawczej.

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych mgr inż. Dagmara Kowala dotyczy bardzo ważnego problemu klinicznego a mianowicie zdalnego monitorowania (RM, ang. *remote monitoring*), wszczepialnych urządzeń do elektrokardioterapii (CIED), w tym układów CRTD. RM oferuje współcześnie rozwiązania, umożliwiając wczesne wykrywanie pogorszenia stanu klinicznego pacjenta, poprawiając przestrzeganie terapii i potencjalnie zwiększając przeżywalność. Od 2015 r. RM jest uznawane za integralną część monitorowania dorosłych pacjentów po wszczepieniu CIED, a międzynarodowe towarzystwa kardiologiczne przyznały mu rekomendację klasy I.

Cel pracy jest niezwykle istotny, gdyż dotyczy zagadnienia, które z pewnością będzie coraz powszechniejsze w praktyce klinicznej biorąc pod uwagę wzrastające znaczenie zdalnego monitorowania oraz starzenie się populacji i rosnącą potrzebę stymulacji serca, w tym terapii resynchronizującej pracę serca.

Aktualnie od 2022 roku procedura RM implantowanych urządzeń do elektroterapii (CIEDs) uzyskała refundację NFZ. Z tego też powodu podjęty przez doktoranta temat jest niezwykle aktualny.

Cele cyklu publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej zostały jasno sformułowane i odpowiadają poszczególnym pracom wchodzącym w skład rozprawy. W wielu badaniach omówionych i cytowanych w dysertacji wykazano znamiennej redukcję śmiertelności ogólnej oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie chorych objętych RM. Fakt ten jednoznacznie potwierdza poprawę rokowania u chorych z niewydolnością serca i potrzebę szerokiego wdrożenia diskutowanego w rozprawie sposobu postępowania.

Doktorant sformułował 3 cele pracy:

1. Wprowadzenie wczesnej metody diagnostycznej wykorzystującej korelację między markerami biochemicznymi, danymi uzyskanymi z telemonitoringu a występowaniem migotania przedsionków u pacjentów z niewydolnością serca.
2. Optymalizacja procesu kwalifikacji pacjentów do zdalnego nadzoru oraz wsparcie pacjentów w zakresie udziału w zdalnym monitoringu stanu zdrowia poprzez pomoc w zainstalowaniu aplikacji na telefonie typu smartfon i jej obsłudze.
3. Zorganizowanie procesu zdalnej kontroli urządzeń zapewniającej szybką identyfikację przez lekarza prowadzącego zaburzeń rytmu serca rejestrowanych przez wszczepione urządzenie, przekładającą się na ewentualną szybką interwencję medyczną.



Ocena zastosowanych metod badawczych.

Trafność doboru metod i narzędzi badawczych, umiejętność ich zastosowania.

Prezentowane prace cyklu charakteryzują się prawidłowo zastosowanymi metodami: bazy danych oraz narzędzia statystyczne, czego najlepszym dowodem jest wysoki wskaźnik oddziaływania cyklu.

Oryginalność podjętej problematyki badawczej.

Oryginalność podjętej problematyki badawczej oceniam bardzo wysoko, gdyż objęte analizą populacje chorych są zgodne z moimi osobistymi poglądami w tym zakresie. Oczywisty fakt stanowiący punkt wyjścia koncepcji zdalnego monitorowania, w tym przedstawionej do oceny rozprawy tzn. oszczędność czasu jest podstawową kwestią nie podlegającą dyskusji.

Jako ekspert merytoryczny Narodowego Programu Chorób Układu Krążenia (NPCHUK) uważam, co wyraziłem w formie raportu dla potrzeb Ministerstwa Zdrowia w 2023 oraz 2024 roku, że pewne grupy chorych wymagają zdalnego monitorowania w pierwszej kolejności. Do tych najpilniejszych chorych, wymagających najszybszego objęcia RM należą niewątpliwie oczekujący na transplantację serca, leczeni przy użyciu systemu wspomagania lewej komory serca(LVAD), dzieci i młodzi dorośli po wszczepieniu ICD, a także pacjenci bez rytmu własnego (tzw."stymulatorozależność"). A zatem rozprawa obejmuje m.in. właśnie populację pediatriczną, publikacja P2 jest prawdopodobnie pierwszym doniesieniem tego typu w Polsce.

Ocena prezentacji w rozprawie ogólnej wiedzy teoretycznej kandydata w dyscyplinie.

Tytuł przedstawionej rozprawy został sformułowany poprawnie i prezentowane prace mieszczą się w jego zakresie. Wstęp pracy to bardzo ciekawy rozdział rozprawy wprowadzający w zagadnienia rozważane w dysertacji. Zawiera rzeczowe przedstawienie zalet oraz ograniczeń zdalnego monitorowania w tym problemu współpracy chorych(compliance). Doktorant sprawnie zwraca uwagę na nierozwiązane problemy kliniczne. Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska dowodzi umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, a omówienie cyklu potwierdza ogólną wiedzę teoretyczną kandydata w dyscyplinie.

Uzyskane rezultaty i ich znaczenie dla nauki i praktyki.

Pierwsza praca cyklu

Pierwsza publikacja w cyklu jest analizą przypadku pacjenta z niewydolnością serca(HF), ze wszczepionym CRT-D, monitorowanym za pomocą aplikacji w smartfonie, u którego wystąpiły dwie arytmie: nieme klinicznie migotanie przedsionków (AF) oraz migotanie komór(VF). Celem pracy było zbadanie oraz zaprezentowanie skuteczności RM opartego na aplikacji we wczesnej diagnozie zaburzeń rytmu.

Analizowane zdarzenia zostały szczegółowo scharakteryzowane oraz udokumentowane w zapisach wewnętrznych.

Druga praca oryginalna

Druga publikacja cyklu jest pracą oryginalną opartą na analizie retrospektywnej przeprowadzonej u pacjentów pediatrycznych, którym wszczepiono stymulator serca z funkcją RM. Grupa badana objęła 69 pacjentów.

W tej pracy przedstawiono niezwykle cenne z punktu widzenia praktycznego wyniki i wnioski:

Wyniki zaprezentowane w publikacji P2 wykazały wysoką skuteczność w osiągnięciu celu, którym było włączenie 100 % pacjentów do RM oraz wykonanie pierwszej automatycznej transmisji w grupie 95,7% pacjentów. 42% pacjentów miało dostarczone wszystkie planowe kontrole zdalne. Poprawienie poziomu łączności, szczególnie w okresie wakacyjnym pozwoliłoby na znaczącą poprawę skuteczności RM. Wydaje się, że wykorzystanie technologii mobilnej opartej na aplikacjach w smartfonie oraz wyeliminowanie negatywnego wpływu czynnika społeczno-ekonomicznego mogłyby przyczynić się do znacznego wzrostu skuteczności RM w tej grupie pacjentów.

Trzecia praca oryginalna

Trzecia publikacja w cyklu polega na analizie prospektywnej pacjentów z HF, którym wszczepiono CRT-D w pięciu polskich szpitalach. Celem pracy była ewaluacja skuteczności RM opartej na aplikacji w smartfonie polegająca m. in. na ocenie ilości pacjentów włączonych do RM, poziomu dotrzymania planowych, zdalnych kontroli (*adherence*) oraz ocenę liczby i czasu do pojawienia się transmisji alarmowych. Grupa badana objęła 81 pacjentów.

W grupie RM monitorowanej aplikacją zaobserwowano 42 zdarzenia alarmowe u 25 pacjentów (49,0%), w tym: 88,1% zostało prawidłowo zdiagnozowanych, po czym nastąpiła uzasadniona transmisja alarmowa, a 11,9% transmisji alarmowych miało charakter fałszywie pozytywny.

Wyniki zaprezentowane w publikacji P3 odnoszą się do pierwszej w Polsce analizy prospektywnej tego typu, wykonanej wieloośrodkowo, której celem była ewaluacja skuteczności monitorowania za pomocą aplikacji pacjentów z HF i wszczepionym CRT-D. Został osiągnięty wysoki poziom łączności, o której świadczą wysoka skuteczność w ilości otrzymanych pierwszych transmisji automatycznych wśród pacjentów włączonych do RM (98,0%) oraz dostarczenie wszystkich zaplanowanych, zdalnych kontroli u 80,4% pacjentów włączonych do RM. Grupa pacjentów wykluczonych technologicznie powinna mieć zapewnioną alternatywę w dostępie do RM, np. przy wykorzystaniu transponderów przyłóżkowych, lub innego, mobilnego transpondera zapewnionego przez producenta.

Analiza korelacji obecności polimorfizmu rs2200733 z występowaniem arytmii AF.

W ramach doktoratu wdrożeniowego wykonano próbę identyfikację grupy pacjentów zagrożonych wystąpieniem AF na podstawie screeningu genetycznego w kierunku



polimorfizmu rs2200733 w locus 4q25. Ocenę polimorfizmu przeprowadzono zgodnie z procedurą opisaną w literaturze. Prowadzone badanie, nie wykazało związku z pojawieniem się napadów arytmii AF a występowaniem konkretnego allelu rs2200733 w badanej grupie pacjentów.

Zalety pracy doktorskiej.

Praca ma ogromne znaczenie poznawcze i praktyczne.

Docelowo objęcie wszystkich chorych z NS opieką telemedyczną, w tym monitorowanie wszystkich urządzeń wszczepialnych wymaga długiej perspektywy czasowej. Będzie to kilka lat bardzo intensywnych wspólnych działań środowiska medycznego, ustawodawcy i płatnika, przedstawiona do recenzji praca stanowi niezwykle istotny wkład w upowszechnienie wiedzy w dziedzinie. Praktyczne doświadczenie zespołów prowadzących obecnie RM jest bezcenne i powinno zostać wykorzystane we wdrażaniu systemu w skali kraju.

Część z wymienionych w pracy ograniczeń metody można wyeliminować stosując technikę aplikacji w smartfonie, która komunikuje się z CIED.

Niezwykle ciekawą i nowatorską częścią rozprawy jest badanie związku między wariantami genetycznymi w locus 4q25 a wystąpieniem AF. Choć nie uzyskano w wynikach pracy takiego potwierdzenia zagadnienie to wymaga dalszych badań.

Ocena metodologiczna pracy

Poprawność formułowania problemów i hipotez badawczych.

W pracy zostały jasno określone cele, a także omówiona została ich weryfikacja.

Najważniejsze uzyskane wyniki

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

Poprawność formalno-językowa, stylistyczna i interpunkcyjna.

Omówienie cyklu prac i jak i one same zostały napisane poprawnym i komunikatywnym językiem polskim i angielskim. Zawierają drobne nieścisłości i błędy stylistyczne, które omawiam poniżej. Te drobne uwagi językowe nie zmieniają oczywiście sensu i znaczenia w/w fragmentów, a także ich wysokiej wartości merytorycznej.

Uwagi i propozycje.

Nie mam zastrzeżeń merytorycznych poza drobnymi uwagami dotyczącymi edycji rozprawy oraz trudnym pytaniem do dyskusji w trakcie obrony pracy:

1. W omówieniu wyników analizy korelacji obecności polimorfizmu rs2200733 z występowaniem arytmii AF znajdujemy stwierdzenie: „Prawdopodobnie przyczyną

była ograniczona liczebność grupy badanej. Z pewnością fakt ten ma wpływ na rezultaty, czyli brak potwierdzenia związku napadów arytmii AF a występowaniem konkretnego allelu rs2200733 w badanej grupie pacjentów.

2. W omówieniu wyników występuje sformułowanie „W grupie badawczej”, zamiast „w grupie badanej” oraz inne drobne uchybienia w edycji tekstu.

1. Proszę o opinię doktoranta w zakresie:

„Czy możliwe jest aktualnie w Polsce organizacyjnie sprawowanie nadzoru telemedycznego w systemie 24 godz. / 7 dni.”? w świetle

treści rozporządzenia Ministra zdrowia z dn. 2.12.2024 w aktualnym brzmieniu .tj. „reakcja na wystąpienie zdarzeń wymagających działania personelu medycznego następuje w godzinach pracy poradni lub pracowni: 1. Do 24 godzin od momentu zakończenia transmisji- w dni robocze 2. do 72 godzin od momentu zakończenia transmisji- w dni wolne od pracy, 3. poradnia lub pracownia prowadzące nadzór telemetryczny są czynne od poniedziałku do piątku”.

Na podstawie uzyskanych wyników Doktorant sformułował wnioski wskazujące na istotną przydatność technologii zdalnego monitorowania w kardiologii, a uzyskane wyniki stanowią cenny wkład w dziedzinę dotyczącą kwalifikacji i leczenia pacjentów.

Podsumowanie

Podsumowując, rozprawa doktorska jest wykonana poprawnie merytorycznie, czego dowodem są publikacje manuskryptów w uznanych pismach naukowych. Uzyskane wyniki mają istotny aspekt poznawczy oraz wymiar praktyczny. Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie medycyny mgr inż. Dagmara Kowala spełnia moim zdaniem warunki określone w art. 187 Ustawy „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” z dnia 20 lipca 2018 roku, Dz. U. 2021 r. poz. 478 ze zm.) oraz w statucie UMP w Poznaniu, uchwale nr 211/2024 senatu UMP, uchwale nr 35/2021 senatu UMP, zarządzeniu Rektora UMP nr 90/2021.

W związku z powyższym wnoszę do Wysokiej Kapituły Kolegium Nauk UMP o dopuszczenie mgr inż. Dagmara Kowala do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto z uwagi na wysoką wartość naukowa prezentowanego cyklu publikacji oraz fakt, iż publikacje ww. prac zaistniały w renomowanych czasopismach, spełniając tym samym wymogi UMP, zwracam się do Wysokiej Kapituły Kolegium Nauk UMP z wnioskiem o wyróżnienie pracy.

dr hab. n. med. Michał Lewandowski

2713218

dr hab. n. med. Michał Lewandowski
Adiunkt
Centrum Zaburzeń Rytmu Serca
II Klinika Zaburzeń Rytmu Serca
Kardiolog

Z-ca kierownika
II Kliniki Zaburzeń Rytmu Serca

