

Prof. dr hab. med. Przemysław Mitkowski  
I Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego  
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań, tel.: 61.8549326, 8549223, 8549146, fax: 61.8549223  
e-mail: [przemyslaw.mitkowski@ump.edu.pl](mailto:przemyslaw.mitkowski@ump.edu.pl)

### **Recenzja rozprawy doktorskiej**

#### **„Ocena możliwości stosowania podskórnego kardiowertera-defibrylatora u pacjentów wymagających stałej stymulacji serca”**

**Lek. Barbary Marii Opielowskiej-Nowak**

Dorobek lek. Barbary Opielowskiej-Nowak, będący podstawą do ubiegania się o stopień doktora nauk medycznych, stanowi cykl trzech publikacji, spośród których Kandydatka jest w jednej pierwszym, w jednej drugim i w ostatniej szóstym autorem. Autorka dokonała w nich analizy klinicznych aspektów terapii przy użyciu całkowicie podskórnych kardiowerterów-defibrylatorów serca (S-ICD – subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator) ze szczególnym uwzględnieniem wystąpienia wskazań do stałej stymulacji serca w okresie obserwacji oraz wzajemnych interakcji pomiędzy S-ICD a stymulatorem serca. Lektura rozprawy spotkała się ze szczególnym zainteresowaniem, ponieważ terapia przy użyciu S-ICD jest w Polsce od kilku lat refundowana w wybranych wskazaniach przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Dodatkowo - praca pochodzi z ośrodka, który zainicjował w kraju ten rodzaj terapii, posiada olbrzymie doświadczenie w leczeniu przy użyciu całkowicie podskórnych kardiowerterów-defibrylatorów serca.

Profilaktyka pierwotna i wtórna nagłego zgonu sercowego jest jednym z największych problemów współczesnej kardiologii, ponieważ dotyczy szerokiego spektrum pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Leczenie przy użyciu wszczepialnych kardiowerterów-defibrylatorów zostało wprowadzone do praktyki klinicznej w 1980 roku dzięki Mieczysławowi Mirowskiemu, który jest ojcem tej terapii. Nie można w tym miejscu nie wspomnieć, że dr Mirowski ukończył pierwszy rok studiów medycznych na Akademii Medycznej w Gdańsku. Terapia przy użyciu wszczepialnych kardiowerterów-defibrylatorów należy do trzech największych terapii w medycynie wszechczasów obok szczepień ochronnych



i antybiotykoterapii. Standardem wszczepialnych kardiowerterów-defibrylatorów są układy przezżyłne, w których urządzenie połączone jest z elektrodą biegnącą w układzie żylnym od okolicy podobojczykowej do prawej komory serca, zapewniając stymulację serca oraz automatyczne rozpoznawanie i przerywanie groźnych komorowych zaburzeń rytmu serca. Układy S-ICD pozbawione są części wewnątrznacyniowej, elektroda biegnie od kieszonki urządzenia, znajdującej się pomiędzy mięśniem żębatym a najszerszym grzbietu podskórnice do kąta żebrowego, a następnie wzdłuż lewego brzegu mostka. Układy S-ICD są pozbawione możliwości stymulacji w przypadku bradykardii, z wyjątkiem krótkiego okresu po dostarczeniu terapii wysokoenergetycznej. To rodzi problemy w sytuacji, gdy po wszczepieniu takiego układu pojawią się zaburzenia bodźcotwórczości lub przewodzenia. Trzeba jednak podkreślić, że brak elementów układu w naczyniach żylnych zmniejsza ryzyko wystąpienia takich powikłań jak: zwężenie, niedrożność, odektrodowe zapalenie wsierdzia, a w przypadku konieczności usunięcia układu - brak powikłań naczyniowych (rozerwanie ściany naczynia) i wewnątrzsercowych (tamponada). Z tych względów terapia przy użyciu S-ICD jest szczególnie korzystna u pacjentów z anomaliami anatomicznymi (wady wrodzone), po powikłaniach elektroterapii, zwłaszcza infekcyjnych, u chorych z wysokim ryzykiem infekcji oraz u młodych z długim oczekiwanym okresem przeżycia. W tym zakresie ocena historii naturalnej pacjentów po wszczepieniu S-ICD oraz możliwości postępowania w przypadku pojawienia się wskazań do stymulacji ma kluczowe znaczenie do optymalizacji postępowania, wskazania opcji terapeutycznych z ich ograniczeniami. Stanowi to o niezwykłych walorach poznawczych opracowania podlegającego recenzji.

W krótkim wstępie Autorka rozprawy omawia miejsce terapii przy użyciu całkowicie podskórnych kardiowerterów-defibrylatorów, które po raz pierwszy pojawiły się w wytycznych ESC z 2014 roku dotyczących diagnostyki i leczenia kardiomiopatii przerostowej, a następnie z 2015 dotyczących diagnostyki komorowych zaburzeń rytmu serca i profilaktyki nagłego zgonu sercowego (klasa IIa wskazań). W tych ostatnich wskazano jednak, że kandydatami do wszczepienia są pacjenci bez wskazań do stymulacji z powodu bradykardii lub terapii resynchronizującej. Kandydatka wymienia także szczególne przypadki, w których terapia przy użyciu S-ICD ma przewagę nad tradycyjnymi układami przezżylnymi. W dalszej części wstępu lek. Opielowska-Nowak omawia szczegółowo elementy systemu S-ICD i procedurę wszczepienia, a także aspekty związane z detekcją i terapią groźnych, utrwalonych,



komorowych zaburzeń rytmu serca. Autorka dokładnie omawia problemy związane z sytuacją, w której osoba z wszczepionym S-ICD nabiera w trakcie obserwacji wskazań do stymulacji serca albo osoba leczona przy użyciu stałej stymulacji serca nabiera wskazań do leczenia przy użyciu wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora wskazując, że dostępne dane w tym zakresie są bardzo ograniczone.

Autorka w celach pracy podjęła się: 1) oceny wyników stosowania S-ICD w jednoośrodkowej obserwacji z uwzględnieniem rezultatów jednoczesnego stosowania systemu S-ICD i stymulatora serca; 2) oceny możliwości zastosowania S-ICD u pacjentów wymagających stałej stymulacji komorowej; 3) uzyskania opinii i poznania preferencji dotyczących możliwości implantacji S-ICD u pacjentów wymagających stałej stymulacji komorowej wśród polskich ekspertów elektroterapii z ośrodków referencyjnych.

**Publikacja 1:** W pierwszej pracy cyklu ("Subcutaneous implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden cardiac death: five-year single-center experience". *Kardiol. Pol.* 2020 May 25;78(5):447-450. doi: 10.33963/KP.15235; IF3,108; MEiN 100) przedstawiono wyniki 5-letniego doświadczenia Kliniki Kardiologii i Elektroterapii Serca GUMed w implantacji S-ICD. Analizą objęto 25 pacjentów. Warto podkreślić, że najczęściej występującą przesłanką do wyboru całkowicie podskórnego układu były problemy z uzyskaniem dostępu naczyniowego, utrudniającego, bądź uniemożliwiającego wszczęcie układu przezżylnego (13 pacjentów). W trakcie testowania skuteczności defibrylacji pierwsza terapia wysokoenergetyczna 65J była skuteczna u 20 z 21 pacjentów. U ostatniego potwierdzono skuteczność defibrylacji po zmianie polarności terapii. Nieadekwatne terapie S-ICD były obserwowane u 5 pacjentów, w tym u dwóch z wszczepionym poprzednio stymulatorem serca. W jednym przypadku nie udało się uzyskać poprawnego rozpoznawania zespołów QRS w trakcie stymulacji i podjęto decyzję o wyłączeniu S-ICD, co było uzasadnione klinicznie ponieważ u pacjenta zaobserwowano istotną poprawę funkcji skurczowej i co za tym idzie - ustanie wskazań do terapii przy użyciu kardiowertera-defibrylatora. W drugim przypadku przeprogramowanie stymulatora usunęło problem nieadekwatnych interwencji. Inną przyczyną nieadekwatnych interwencji S-ICD było stwierdzone u 2 chorych napadowe migotanie przedsionków z szybką czynnością komór. Autorzy publikacji wskazują na możliwość interakcji pomiędzy układem S-ICD a stymulatorem serca sugerując, że nie zawsze



programowanie może usunąć problem, zwłaszcza możliwość występowania terapii nieadekwatnych. Konieczne jest zatem rozważenie wszelkich możliwych opcji terapeutycznych oraz skrupulatnego testowania i programowania dwóch urządzeń.

**Publikacja 2:** Druga publikacja cyklu ("Eligibility of patients with temporarily paced rhythm for a subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator" *Kardiologia Polska* 2022;80(12):1231-1237. doi: 10.33963/KP.a 2022.0205; IF 3,710; MEiN 100), w której Kandydatka jest pierwszym autorem, jest najciekawszą - i co najważniejsze - oryginalną, eksperymentalną pracą o olbrzymich walorach poznawczych. Jako taka mogłaby stanowić wystarczającą podstawę do uzyskania stopnia naukowego doktora nauk medycznych. Do badania włączono 100 pacjentów z wszczepionym układem do elektroterapii serca. Podczas eksperymentu przeprowadzono kilkakrotnie testowanie w kierunku przydatności jakiegokolwiek wektora detekcji S-ICD do sterowania tego układu. Testowanie przeprowadzono w trakcie spontanicznego rytmu serca i w trakcie stymulacji komorowej zarówno w pozycji leżącej jak i siedzącej. W trakcie rytmu własnego pacjenta potwierdzono przydatność co najmniej jednego wektora detekcji (tego samego w pozycji leżącej i siedzącej) u 80% badanych, a dwóch u 59%. W przypadku testów podczas rytmu wystymulowanego przydatność co najmniej jednego wektora potwierdzono u jedynie 36%, a dwóch u 15%. W kolejnej fazie badania analizowano, u jakiego odsetka pacjentów ten sam wektor może być zaakceptowany do sterowania układu S-ICD, zarówno w trakcie rytmu spontanicznego jak i wystymulowanego. Okazało się, że co najmniej jeden taki wektor był obecny jedynie u 23% pacjentów, a 2 - o zgrozo - u 8%. Na podstawie wyników tej pracy można stwierdzić, że właściwa praca układu S-ICD jest możliwa jedynie u 23% pacjentów z układem do stałej stymulacji serca. Ten wynik jest porażający i zmusza do poszukiwania innych rozwiązań klinicznych, niż jednoczesna terapii przy użyciu stymulatora serca i całkowicie podskórnego kardiowertera-defibrylatora. Wyniki tej pracy z pewnością wpłyną na praktykę kliniczną i będą stanowiły odniesienie do innych publikacji w tym zakresie!

**Publikacja 3:** Ostatnia publikacja, wchodząca w skład osiągnięcia naukowego, będącego podstawą do ubiegania się o stopień doktora nauk medycznych ("A survey study of the use of a subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator in various clinical scenarios

by expert electrophysiologists in Poland". *Cardiol J.* 2022 Aug 17. doi: 10.5603/CJ.a2022.0073. Online ahead of print. PMID: 35975797; IF 3,487; MEiN 100) jest podsumowaniem wyników ankiety rozesłanej do polskich ekspertów w dziedzinie elektroterapii, doświadczonych w implantacji zarówno T-ICD jak i S-ICD, dotyczące postępowania medycznego w hipotetycznych sytuacjach klinicznych. Dane pochodziły od 25 ekspertów z 18 ośrodków klinicznych. Co ciekawe - 56 % badanych skłaniało się bardziej do doszczepienia stymulatora jednojamowego do istniejącego S-ICD, zamiast usunięcia istniejącego S-ICD i wszczęcia przezżylnego kardiowertera-defibrylatora. W przypadku konieczności zapewnienia stymulacji dwujamowej lub resynchronizującej odsetek opowiadających się za pozostawieniem S-ICD był niższy i wynosił odpowiednio 44 i 32%. W przypadku istniejącego już układu do stałej stymulacji serca i konieczności zapewnienia terapii przy użyciu kardiowertera-defibrylatora aż 68% respondentów opowiedziało się za usunięciem elektrody stymulatora komorowego i wszczęciem jednojamowego kardiowertera-defibrylatora przezżylnego; w przypadku układów wieloelektrodowych ten odsetek wynosił aż 72%. Wyniki te są zbieżne z poglądami recenzenta.

Cykl 3 publikacji stanowi monotematyczne opracowanie dotyczące bardzo ważnego problemu leczenia przy użyciu całkowicie podskórnych kardiowerterów-defibrylatorów.

Po analizie trzech publikacji cyklu chętnie usłyszałbym odpowiedź na następujące pytania, które stanowią przyczynek do dyskusji z Doktorantką:

1. Jak Kandydatka postąpiłaby w przypadku konieczności zapewnienia stymulacji serca u chorego po wszczęciu S-ICD oraz w sytuacji zapewnienia terapii przy użyciu kardiowertera-defibrylatora u chorego z istniejącym układem stymulujących?
2. Czy niemożność potwierdzenia przydatności co najmniej jednego wektora dla detekcji arytmii u chorego ze stymulatorem serca stanowi w opinii kandydatki przeciwwskazanie do implantacji S-ICD?



3. Czy u chorego z wszczepionym stymulatorem serca można rozważyć scenariusz kliniczny polegający na doszczepieniu elektrody defibrylującej z pozostawieniem stymulatorowej elektrody komorowej?

Podsumowując, niewątpliwymi walorami cyklu publikacji są:

- wybór tematu,
- dobór reprezentatywnej grupy badanej,
- skrupulatne opracowanie metodologiczne,
- systematyczne opracowanie wyników pomiarów, prowadzące do stwierdzenia rzeczywistej wartości parametrów.

Rozprawa jest napisana z zachowaniem wymogów klasycznej pracy naukowej, starannym językiem.

Założenia poszczególnych prac zostały w pełni zrealizowane. Umiejętny wybór tematu i rozwiązanie postawionych problemów powodują, że stanowi ona istotne poszerzenie literatury przedmiotu. Może stanowić odniesienie dla innych prac, dotyczących podobnych zagadnień.

Wprowadzenia i omówienia świadczą o dużej znajomości zagadnień z zakresu tematu pracy.

Dołączona do każdej z publikacji literatura jest wystarczająco obszerna i wynosi odpowiednio: 6, 23 i 32 pozycje.

Zauważalny i godny podkreślenia jest wkład pracy, który był potrzebny dla uzyskania wyników, stworzenia cyklu publikacji i przygotowania ostatecznej wersji rozprawy.

W mojej opinii przedstawiona praca spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych, zawarte w art. 187 Ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).

Zwracam się do Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o dopuszczenie lek. Barbary Marii Opielowskiej-Nowak do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnoszę o wyróżnienie rozprawy.

Z wyrazami szacunku



Przemysław Mitkowski

03.04.2023