WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY-
PAŃSTWOWY INSTYTUT BADAWCZY
Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych
Kierownik: płk prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Paweł Krzesiński

04-141 Warszawa, ul. Szaserów 128
tel. kom. 665 707 580

Warszawa, 18.04.2023

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Piotra Orzechowskiego pt. „Analiza elektrokardiogramów w trakcie 9-tygodniowej hybrydowej kompleksowej telerehabilitacji chorych z niewydolnością serca w aspekcie metody monitorowania, bezpieczeństwa procedury oraz wpływu na rokowanie w obserwacji długoterminowej"

Promotor: dr hab. n. med. Ewa Piotrowicz

Centrum Telekardiologii
Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego - Państwowy Instytut Badawczy
Warszawa-Anin

Wprowadzenie do recenzji

Niewydolność serca (NS) stanowi istotny problem kliniczny, społeczny i ekonomiczny. Mimo postępów w zakresie farmakoterapii oraz leczenia inwazyjnego postępowanie niefarmakologiczne nadal stanowi podstawowy filar poprawy rokowania chorych z tym schorzeniem. Jednym z kluczowych elementów leczenia jest regularna aktywność ruchowa i wysiłek fizyczny. W przypadku chorych z NS jego efektywne wdrożenie nie jest jednak proste, zarówno z punktu widzenia pacjenta, którego ograniczają objawy choroby, jak również zespołu terapeutycznego, który musi mieć na uwadze ryzyka związane z wykonywaniem wysiłku przekraczającego wydolność ustroju i jego zdolności adaptacyjne. Jednym z rozwiązań, które daje szanse osiągnięcia celów terapeutycznych w tym zakresie jest rehabilitacja kardiologiczna, która dzięki wdrożeniu rozwiązań telemedycznych - jako telerehabilitacja - stała się nową skuteczną opcją dla wielu pacjentów. Jest to złożona forma teleopieki, niemniej trening fizyczny z monitorowaniem elektrokardiograficznym pozostaje nadal jej kluczowym elementem. To właśnie element zdalnego nadzoru zapewnia najbardziej szczegółową oraz wysoce obiektywną możliwość planowania optymalnych warunków ćwiczeń oraz ocenę stopnia ich realizacji. Co więcej, umożliwia monitorowanie potencjalnych zdarzeń niepożądanych, sugerujących niekorzystny wpływ treningu na układ sercowo-naczyniowy. Telerehabilitacja jest nadal procedurą nową w systemie opieki zdrowotnej. Lek. Piotr Orzechowski postawił za cel rozprawy rozwikłanie dwóch szczególnie ważnych kwestii, które pozwolę sobie krótko przedstawić. Po pierwsze, nawet doświadczeni lekarze mogą mieć obawy, czy w czasie treningów realizowanych przez chorych z NS poza placówką medyczną nie zdarzy się incydent zagrażającej życiu arytmii. Doniesienia naukowe w tym temacie są nadal skąpe, choć już na ich podstawie można domniemywać, że obawy te przeszacowują to ryzyko. Po drugie, nie było jednoznacznie określone, czy zaburzenia rytmu stwierdzane u pacjentów poddawanych

telerehabilitacji, a zwłaszcza ich dynamiczna zmiana wskutek odbycia cyklu treningów realizowanych w tej formie, ma znaczenie rokownicze.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Piotra Orzechowskiego pt. *„Analiza elektrokardiogramów w trakcie 9-tygodniowej hybrydowej kompleksowej telerehabilitacji chorych z niewydolnością serca w aspekcie metody monitorowania, bezpieczeństwa procedury oraz wpływu na rokowanie w obserwacji długoterminowej"* **dotyczy zatem tematu jak najbardziej aktualnego, odnosząc się do procedury diagnostyczno-terapeutycznej nadal jeszcze traktowanej jako innowacja.**

Omówienie rozprawy

Opis ogólny

Rozprawa doktorska opiera się na omówieniu trzech ściśle powiązanych ze sobą publikacji oryginalnych, opublikowanych w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym:

1. *Orzechowski P., Piotrowicz R., Zaręba W., Główczyńska R., Szalewska D., Pluta S., Irzmański R., Kalarus Z., Banach M., Opolski G., Pencina M. J., Kowalik I., Piotrowicz E.: Assessment of ECG during hybrid comprehensive telerehabilitation in heart failure patients - Subanalysis of the Telerehabilitation in Heart Failure Patients (TELEREH-HF) randomized clinical trial. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2021; e12887; doi: 10.1111/anec.12887; IF 1.468; MNiE 70*
2. *Orzechowski P., Piotrowicz R., Zaręba W., Pencina M. J., Kowalik I., Komar E., Opolski G., Banach M., Główczyńska R., Szalewska D., Pluta S., Irzmański R., Kalarus Z., Piotrowicz E.: Antiarrhythmic effect of 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation and its influence on cardiovascular mortality in long-term follow-up – subanalysis of the TELEREHabilitation in Heart Failure Patients randomized clinical trial. Arch Med Sci. 2021 May 22;18(2):293-306. doi: 10.5114/aoms/136563. IF 3.318; MNiE 70*
3. *Piotrowicz E., Orzechowski P., Kowalik I., Zaręba W., Pencina M., Komar E., Opolski G., Banach M., Pluta S., Główczyńska R., Szalewska D., Kalarus Z., Irzmański R., Piotrowicz R.: Predictors of proarrhythmic effect in heart failure patients after 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation and their influence on cardiovascular mortality in long-term follow-up: Subanalysis of the TELEREH-HF randomized clinical trial. J Electrocardiol. 2022 Nov-Dec;75:28-35. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2022.10.004. IF 1.380; MEiN 70*

W dwóch z tych prac lek. Piotr Orzechowski jest pierwszym autorem z wkładem, zgodnie z deklaracjami współautorów 45% i 47%, a w jednej pracy drugim autorem z wkładem 20 %. Zwraca uwagę fakt, że praca są efektem badania wieloośrodkowego, stąd podział procentowy musiał uwzględniać udział relatywnie dużej liczby autorów. Zatem wskazane wartości % należy uznać za wysokie i w pełni uzasadniające twierdzenie, że lek. Piotr Orzechowski miał istotny, wiodący wkład w ich powstanie.
Łączna punktacja cyklu to **IF 6,166 pkt; MNiSW: 210 pkt.**

Należy podkreślić, że prace się efektem badania TELEREH-HF (ang. *The hybrid comprehensive TELEREHabilitation in Heart Failure Patients*) [Clinical Trials.gov NCT 02523560]. Badanie TELEREH-HF było randomizowanym, prospektywnym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym zrealizowanym w pięciu polskich ośrodkach, z Centrum Telekardiologii Narodowego Instytutu Kardiologii w Warszawie jako ośrodkiem koordynującym. Skład zespołu wykonawców i dotychczasowe liczne publikacje oparte na wynikach tego badania potwierdzają jego realizację zgodnie z najwyższymi standardami naukowymi. Ma to istotne znaczenie dla oceny niniejszej rozprawy doktorskiej.

Zasadnicza część rozprawa doktorskiej liczy 55 stron. Jest ona uzupełniona załącznikami – pisemnymi oświadczeniami współautorów prac.
W części wstępnej rozprawy zamieszczono wykaz publikacji wchodzących w skład cyklu oraz spis stosowanych skrótów.
Zasadniczą cześć rozprawy rozpoczyna **Wstęp** (5 str.), następnie wymieniono precyzyjnie **Cele szczegółowe**. Na kolejnych 9 stronach przedstawiono **Materiał i Metody**. **Wyniki** zaprezentowano w sposób syntetyczny i przejrzysty na 10 stronach, w formie opisu, tabel i rycin. **Dyskusja** to 7 stron zwięzłego i precyzyjnego tekstu, spójnego z prezentacją wyników. Zamieszczone na 1 stronie **Wnioski** trafnie podsumowują cykl pracy i odpowiadają na postawione cele. **Piśmiennictwo** zostało dobrane trafnie, dominują prace z ostatniego dziesięciolecia, co podkreśla aktualność podjętego tematu.
W dalszej części znalazły się wydawnicze pełnotekstowe wersje publikacji. Pisemne oświadczenia współautorów prac wskazują precyzyjnie ich udział w publikacjach wchodzących w skład cyklu.

Rozprawa przygotowana jest bardzo przejrzyście, napisana poprawnym i komunikatywnym językiem. Również załączone publikacje są pod tym względem bardzo dobrze przygotowane. Zwraca uwagę duża staranność edytorska całego materiału.

<u>Ocena merytoryczna</u>

Wstęp i cele pracy

Wstęp jest napisany w sposób dojrzały i elegancki. Jasno sprecyzowano problem kliniczny i obecny stan wiedzy w temacie. Trafnie wskazano, jakie aspekty telerehabilitacji kardiologicznej wymagają prowadzenia badań naukowych, w szczególności wpływ tej formy rehabilitacji na: występowanie arytmii wywołanej treningiem fizycznym; potencjalnie antyarytmiczny efekt rehabilitacji i jego wpływu na rokowanie; oraz możliwości wystąpienia proarytmii związanej rehabilitacją i jej znaczenie prognostyczne.
Dobrze zdefiniowano cele badawcze:

1. Ocena bezpieczeństwa HCTR podczas stosowania sekwencyjnego monitorowania EKG.
2. Analiza wpływu HCTR na potencjalnie prognostycznie istotne arytmie komorowe.
3. Ocena antyarytmicznego i proarytmicznego wpływu 9-tygodniowej HCTR na rokowanie w obserwacji długoterminowej, w porównaniu z pacjentami objętymi opieką standardową.

Założenia badawcze rozprawy świadczą o jej oryginalności.

Materiał i metody

Ten rozdział został przedstawiony bardzo czytelnie. Metodykę dobrano do założonych celów prawidłowo. Niektóre fragmenty to wręcz wzorcowe zalecenia prowadzenia telerehabilitacji u chorych z NS. Precyzyjnie opisano zasady kwalifikacji do badania, prowadzenia treningu fizycznego oraz analizy elektrokardiogramów (treningowych i Holter-ekg). Czytelnie przedstawiono założenia analiz statystycznych, w tym podziału na podgrupy. W opisie głównych grup badanych (HCTR i UC), cenne byłoby krótkie uzupełnienie informacji ilu pacjentów uczestniczyło w programach rehabilitacji pod opieką standardową. Ta informacja jest w jednej z prac ale w mojej ocenie jest dla czytelnika ważna na tyle, że zasługuje na umieszczenie w tym rozdziale.

Wyniki

W tej części przedstawiono wyniki poszczególnych wątków badawczych, odwołując się do publikacji wchodzących w skład cyklu. Zaprezentowano kluczowe rezultaty pracy, umieszczając obok komentarzy tekstowych najważniejsze tabele i ryciny. Mimo, że przed Doktorantem stanęło niełatwe zadanie zwięzłego przedstawienia obszernych danych liczbowych, wykonał to z dużą dojrzałością i zdolnością prezentacji kwintesencji swoich badań. Należy podkreślić, że zarówno w zasadniczej części rozprawy, jak i poszczególnych pracach umieszczono precyzyjne schematy przebiegu badania w kontekście „przepływu" pacjentów (tzw. *flow charts*).

Nie ma wątpliwości, że wykonanie badania TELEREH-HF było ogromnych wyzwaniem i wiązało się z wieloletnią pracą badawczą. Ale należy podkreślić, że na potrzeby publikowanych prac wykonano szczególnie imponującą pracę analityczną – poddano ocenie 66 488 EKG z 16 622 sesji treningów *nordic walking* oraz 1562 24-godzinnych zapisów holterowskich. O wysokiej jakości wykonanych procedur świadczy niski odsetek badań odrzuconych - jedynie 5,7% EKG treningowych oraz 8 badań Holter-ekg.

W publikacji nr 1 analizowano EKG zarejestrowane podczas treningów *nordic walking* u 386 pacjentów, którzy ukończyli 9-tygodniową HCTR. Oceniono rodzaj i częstość występowania zaburzeń rytmu serca, obecność nowych arytmii w czasie wysiłku, nierejestrowanych w badaniach spoczynkowych oraz liczbę sesji treningowych zrealizowanych w zdefiniowanym zakresie tętna treningowego. Najczęstszymi arytmiami rejestrowanymi podczas sesji treningowych były pojedyncze przedwczesne pobudzenia komorowe i przedwczesne pobudzenia przedsionkowe, rejestrowane odpowiednio u 76,4% i 27,7% pacjentów w grupie HCTR. Krótkie epizody nsVT zarejestrowano w 0,03% elektrokardiogramach. Wśród 126 pacjentów bez zaburzeń rytmu w spoczynkowym EKG (wykonanych bezpośrednio przed każdą sesją treningową w ramach oceny wstępnej – procedury zezwolenia na rozpoczęcie treningu), u 57 (45,2%) nie rejestrowano arytmii także podczas wysiłku. U pozostałych 69 (54,8%) rejestrowano zaburzenia rytmu serca *de novo* podczas ćwiczeń. W analizie jednoczynnikowej żadna z uwzględnionych cech demograficznych i klinicznych, nie okazała się istotnym statystycznie czynnikiem ryzyka wystąpienia arytmii *de novo* w czasie wysiłku. Osiągnięcie przez pacjentów zakresu tętna treningowego w powyżej 80% sesji treningowych, nie miało wpływu na rokowanie (zgon bez względu na przyczynę, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca) w obserwacji długoterminowej.

Efekt antyarytmiczny HCRT oceniono w publikacji nr 2, a efekt proarytmiczny w publikacja nr 3. W ocenie wykorzystano 24-godzinne rejestracje EKG metodą Holtera przed i po cyklu 9-tygodniowej HCTR (382 pacjentów – grupa HCTR) i po 9 tygodniach obserwacji (391 pacjentów – grupa UC). Co ważne oceniono wartość prognostyczną tych zjawisk w obserwacji odległej.

W publikacji nr 2 wśród 143 pacjentów z grupy HCTR z nsVT zarejestrowanym we wstępnym badaniu EKG metodą Holtera, u 30,8% nie rejestrowano arytmii w badaniu kontrolnym. Analogicznie, wśród 165 pacjentów z grupy UC z nsVT w badaniu wstępnym, u 34,5% nie rejestrowano arytmii po 9 tygodniach obserwacji (p=0,481). Nie stwierdzono również istotnej różnicy w zmniejszeniu licznych przedwczesnych pobudzeń komorowych (p=0,410). Analiza wieloczynnikowa nie zidentyfikowała HCTR jako niezależnego czynnika warunkującego efekt antyarytmiczny ale uzyskanie w grupie HCTR efektu antyarytmicznego w postaci ustąpienia nsVT po 9 tygodniach HCTR, istotnie zmniejszyło śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych w obserwacji długoterminowej (p<0,001).

W publikacji nr 3 efekt proarytmiczny stwierdzono u 20,4% pacjentów w grupie HCTR oraz 15,6% w grupie UC (p=0,081). W analizie wieloczynnikowej w grupie HCTR niezależnym predyktorami arytmii okazały się: etiologia niedokrwienna niewydolności serca (p=0,008), szczytowe zużycie tlenu (ang. *peak exercise oxygen consumption*, pVO_2) we wstępnym badaniu ergospirometrycznym <14 ml/kg/min (p=0,012) oraz niskie stężenie N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (ang. *N-terminal pro-B-type natiuretic peptyde*, NT-proBNP) w pierwszym i drugim tercylu (p=0,043). Nie zidentyfikowano takich predyktorów dla grupy UC. W obserwacji odległej nie stwierdzono prognostycznego znaczenia wystąpienia (lub nie wystąpienia) efektu proarytmicznego.
Do tej ostatniej pracy mam uwagę dotyczącą opisu wyników z Tabeli 9. W mojej ocenie opis wskazujący, że zmienne *„niedokrwienna niewydolności serca, pVO_2 <14 ml/kg/min we wstępnym badaniu ergospirometrycznym, NT-proBNP, ... itd"* są *„czynnikami ryzyka efektu proarytmicznego w grupie HCTR w porównaniu z grupą UC"* miałby bardziej adekwatne odzwierciedlenie w wynikach, gdyby wykonano porównanie w zakresie zmiennych w Tabeli 9 dla: podgrup „HCTR z efektem proarytmicznym" vs „„HCTR bez efektu proarytmicznego" oraz podgrup „UC z efektem proarytmicznym" vs „„UC bez efektu proarytmicznego", a następnie skonfrontowano zidentyfikowane zmienne różnicujące dla obu tych podanaliz. Do obecnej prezentacji danych w Tabeli 9 bardziej trafny w mojej ocenie byłby komentarz, np. *„w podgrupie pacjentów z niedokrwienną niewydolnością serca HRCT wiązała się z większą częstością wystąpienia efektu proarytmicznego niż UC"*. W Dyskusji interpretacja tych wyników jest zgodna z sugestią, którą pozwalam sobie przedstawić. Zaznaczam, że ma ona charakter dyskusji akademickiej i podkreślam, że nie umniejsza wartości pracy.

Dyskusja

Omówienia i dyskusja pracy jest bardzo logicznym wywodem, zawierającym interpretację wyników oraz ich odniesienie do piśmiennictwa. Została napisana dojrzale i ze świadomości odmienności populacji badania TELEREH-HF od innych badań. Jest dowodem na szeroką wiedzę Doktoranta w obszarze tematycznym rozprawy. Również dyskusje w poszczególnych publikacjach są precyzyjne i wyczerpujące. Na koniec dyskusji Doktorant trafnie wskazuje kierunki dalszych badań, które pozwoliłyby odpowiedzieć na pytania wynikające z rozprawy. Trafnie zidentyfikowano **ograniczenia** pracy, do których warto byłoby dołączyć fakt, że jedynie niewielki odsetek chorych w grupie UC został poddany rehabilitacji i braku danych do porównania z jaką intensywnością chorzy z tej grupy realizowali zalecenia dotyczące aktywności fizycznej.

Wnioski

Wnioski zostały sformułowane bardzo precyzyjnie. W pełni odpowiadają postawiony celom oraz mają pełne oparcie w otrzymanych wynikach.

Z obowiązku Recenzenta zwracam również uwagę na drobne uchybienia:
- odwołanie do Tabeli 3 na stronie 21 jest prawdopodobnie błędem edytorskim;
- w opisie wyników w języku polskim separatorem powinien być „przecinek" zamiast „kropki";
- sformułowanie na stronie 29 „Obserwowany brak nasilenia arytmii komorowej po 9 tygodniach HCTR..." jest niejasne w kontekście wystąpienia przypadków „pogorszenia" (dotyczy tego praca nr 3)
- w publikacji nr 1 w Tabeli 4 niejasno przedstawiono porównanie dla „basic cardiac rythm" i „NYHA class" po skumulowaniu podgrup dla % sesji w ttHR, co jest najpewniej błędem po stronie wydawcy.

Omawiane prace stanowią spójny cykl i źródło cennych, unikalnych informacji o badanych zjawiskach, czego najlepszym dowodem jest ich opublikowanie w renomowanych czasopismach

naukowych. Należy podkreślić, że ten fakt, sam w sobie, czyni ocenę rozprawy przez recenzenta łatwiejszą. Wyniki mają unikalny walor kliniczny - wskazują, po pierwsze, że telerehabilitacja jest procedurą bezpieczną (o ile prowadzona z zachowaniem wysokiej jakości jak w badaniu TELEREH-HF), po drugie, że u chorych rehabilitowanych wpływ telerehabilitacji na zaburzenia rytmu serca jest indywidulnie zmienny, uwarunkowany wieloczynnikowo ale zarazem korzystny przy efekcie antyarytmicznym i neutralny rokowniczo przy nasileniu arytmii.

Pytania i uwagi

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską lek. Piotra Orzechowskiego nasuwają mi się następujące pytania, wynikające głównie z zainteresowania podjętym tematem:

1. *Jak Doktorant ocenia nieco zaskakujące wyniki wskazujące na proarytmiczny efekt HCTR w wybranych podgrupach chorych? Czy analizowano może związek tego efektu z intesywnością treningu? np. odsetka sesji z ttHR? Czy są przesłanki, że w tym grupach chorych tętno treningowe powinno być niższe? Czy na podstawie swoich wniosków Doktorant wprowadził jakieś modyfikacja w planowaniu treningów swoich pacjentów?*
2. *Czy można się spodziewać, że ten efekt jest „przejściowy", skoro nie przekłada się na rokowanie?*
3. *W pracy nr 1 wykazano, że chorzy z wysokim odsetkiem ttHR wcale nie mają lepszego rokowania. Czy nie wynikało to z faktu, że równocześnie byli to chorych z wyższą klasą NYHA i migotaniem przedsionków, co jako czynniki rokowniczo niekorzystne niewelowało efekt „efektywnych" treningów? Czy wykonywano lub planuje się wykonać analizy w podgrupach, które eliminowałyby tę współzależność?*

Wnioski końcowe

Rozprawę doktorską lek. Piotra Orzechowskiego oceniam bardzo pozytywnie. Doktorant wykazał przygotowanie do planowania badań naukowych, analizy ich wyników, wnioskowania na ich podstawie oraz ponadprzeciętną pracowitość badawczą.

Otrzymane wyniki mają unikalną wartość kliniczną: wskazują po pierwsze, że telerehabilitacja jest procedurą bezpieczną (o ile prowadzona z zachowaniem wysokiej jakości jak w badaniu TELEREH-HF), po drugie zaś, że wpływ telerehabilitacji na zaburzenia rytmu serca jest indywidulnie zmienny, uwarunkowany wieloczynnikowo, ale zarazem korzystny przy efekcie antyarytmicznym i neutralny rokowniczo przy nasileniu arytmii.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa lek. Piotra Orzechowskiego spełnia warunki określone Ustawie z dnia 30 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018r. poz 1668 z późń. zm.). Niniejszym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii **wniosek o dopuszczenie lek. Piotra Orzechowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.** Równocześnie uwzględniając wysoką wartość kliniczną cyklu prac i rozprawy, jak również ich dojrzałość naukową, **wnioskuję o nagrodzenie rozprawy wyróżnieniem.**

prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Paweł Krzesiński

prof. dr hab. n. med. i n. o zdr.
Paweł Krzesiński
specjalista chorób wewnętrznych
i kardiologii
1316559