Prof. dr hab. med. Romuald Ochotny
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu
61-848 Poznań, ul. Długa 1/2, tel. (61) 8549146, faks. (61) 8549094

Recenzja rozprawy na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne w formie cyklu publikacji:

„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"

Jesteśmy świadkami zmiany paradygmatu zakładającego konieczność bezpośredniego, w każdym przypadku, badania klinicznego pacjenta. Rozwój techniki pozwolił na zastosowaniu metod teleinformatycznych w kontakcie z pacjentami. A pandemia Covid-19 wręcz wymusiła i udowodniła przydatność telemedycyny w szerokim zastosowaniu. Co istotne, metoda znalazła umocowanie prawne.

Od wielu lat znane są prace z zastosowania nadzoru telemedycznego w rehabilitacji kardiologicznej w ośrodku z którego pochodzi przedstawiona do oceny rozprawa. Wypracowane wcześniej założenia, zdobyte doświadczenie pozwoliły na stworzenie wzorcowego systemu i programu hybrydowej kompleksowej telerehabilitacji (ang. *hybrid comprehensive telerehabilitation,* HCTR), którego istotą jest prowadzony w warunkach domowych, nadzorowany i monitorowany przy użyciu elektrokardiogramu (EKG) trening fizyczny.

Podstawowe pytania, które rodzą się w tym momencie, to: czy rehabilitacja fizyczna w warunkach domowych, pacjentów z niewydolnością serca jest bezpieczna i czy wysiłek fizyczny w czasie rehabilitacji wpływa na zaburzenia rytmu, w tym, albo szczególnie, komorowe i to u pacjentów z

1 RO

niewydolnością serca. Temat jest nadal nie do końca poznany. Arytmie mogą być wywołane lub mediowane (antyarytmicznie, proarytmicznie) treningiem fizycznym, ale też mogą pozostawać bez związku z nim. Nie ulega więc wątpliwości, że kwalifikacja pacjentów musi być bardzo wyważona. Sposób reakcji na zmianę lub pojawienie się arytmii musi uwzględniać warunki domowe, zapewniać pacjentowi poczucie bezpieczeństwa. W zamyśle te problemy leżą u podstaw prezentowanej pracy.

Ogólny cel badania to szukanie odpowiedzi na pytanie, jaka jest dynamika występowania arytmii w grupie pacjentów z niewydolnością serca poddawanych 9-tygodniowej rehabilitacji fizycznej w warunkach domowych, bezpieczeństwo wysiłku i jej wpływ na odległe rokowanie?

Szczegółowymi celami prac były:

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

Cele pracy zastały jasno i konkretnie sformułowane. Badania w tym zakresie i opublikowane wyniki ani nie są liczne, ani nie rozstrzygają ostatecznie najważniejszych kwestii.

Publikacje, które są podstawą rozprawy, ukazały się w renomowanych, impaktowanych czasopismach. W dwóch Doktorant jest pierwszym, w jednej drugim autorem.

Podstawą badania jest program zaplanowany jako wielośrodowe, realizowane w latach 2015-2021, w pięciu polskich ośrodkach (Centrum Telekardiologii Narodowego Instytutu Kardiologii w Warszawie było ośrodkiem koordynującym), prospektywne, randomizowane badanie kliniczne o

akronimie TELEREH-HF (ang. *The hybrid comprehensive TELEREHabilitation in Heart Failure Patients*).

Badaniu poddano liczną, bo 850 osobową, grupę chorych z niewydolnością serca w klasie czynnościowej I-III wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA), z frakcją wyrzutową lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction,* LVEF) ≤40. Pacjentów zrandomizowano do grupy poddanej telerehabilitacji (grupa HCTR) i kontrolnej, z opiekę standardową (ang. *usual care,* UC).

Kwalifikacja, wielkość grup badanych, schemat badania, przyjęte metody oceny są bardzo dobrze dobrane. Badanie zrealizowano z powodzeniem w ciągu kilku lat. Podkreślam to, bo badanie wieloośrodkowe wymaga dużego wysiłku i doświadczenia. Z całą pewnością było to możliwe, bowiem, ośrodki uczestniczące – koordynujący i współpracujące – spełniały wszelkie wymogi i miały wystarczające doświadczenie. Z całą pewnością podnosi to rangę badania. Przyjęte kryteria oceny dynamiki występowania arytmii (progresji/ regresji) są ogólnie akceptowane.

U 386 pacjentów, którzy ukończyli 9-tygodniową HCTR analizowano EKG zarejestrowane podczas sekwencyjnie telemonitorowanych treningów *nordic walking.* Oceniono rodzaj i częstość zaburzeń rytmu serca, w tym nowych arytmii, nierejestrowanych w badaniach spoczynkowych oraz liczbę sesji treningowych zrealizowanych w zdefiniowanym zakresie tętna treningowego. Ta część badania jest zawarta w pierwszej publikacji (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, 2021:26:e12887).

Kolejne dwie publikacje (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 trial (Arch Med Sci DOI: https//doi.org/10.5114/aoms/136563 i Predictors of proarrhythmic effect in heart failure patients after 0-week hybrid comprehensive telerehabilitation and their influence on cardiovascular mortality in long-term follow-up: Subanalysis of the TELEREH-HF randomized clinical trial, J Electrocardiology 75(2020,28-35) dotyczą oceny i analizy efektów antyarytmicznych i proarytmicznych treningu. Oceniono związek arytmii i dynamiki jej występowania ze śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych w obserwacji długoterminowej (14-26 miesięcy od dnia randomizacji) i zidentyfikowano wskaźniki prognostyczne.

Zastosowanie metody sekwencyjnego monitorowania EKG okazało się wystarczającym dla zapewnienia bezpieczeństwa chorym w badaniu a efekty rehabilitacji - w kontekście potencjalnie prognostycznie istotnych arytmii – nie różniły się istotnie od efektów obserwowanych w grupie objętej opieką standardową.

Osiągnięcie efektu antyarytmicznego po 9 tygodniach rehabilitacji, przynajmniej w odniesieniu do nieutrwalonego częstoskurczu komorowego jako predyktora, wpłynęło na istotną redukcję śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w obserwacji długoterminowej, czego nie obserwowano w grupie UC. Może zaskakująca w tym miejscu jest obserwacja, że znacząca, mierzona spiroergometrycznie, poprawa wydolności fizycznej nie przełożyła się na zmniejszenie/ustąpienie arytmii i zmniejszenie śmiertelności w perspektywie odleglej. Wieloczynnikowa analiza wskazała na płeć żeńską, młodszy wiek pacjentów, wyższą wartość LVEF oraz niższą klasę czynnościową NYHA, jako niezależne czynniki determinujące efekt antyarytmiczny. Przy czym, w tej samej analizie HCTR nie była niezależnym czynnikiem determinującym wystąpienie efektu antyarytmicznego.

Tymczasem, efekt proarytmiczny po 9 tygodniach nie wiązał się ze zwiększeniem ryzyka śmiertelności w obserwacji długoterminowej.

4 Pro

Bodaj najważniejszym rezultatem pracy jest określenie czynników prognostycznych dotyczących relacji arytmii i prognozy długoterminowej. W grupie chorych, u których odnotowano efekt proarytmiczny etiologia niedokrwienna niewydolności serca, $pVO_2 < 14$ ml/kg/min i niskie stężenie NT-proBNP okazały się w analizie wieloczynnikowej istotne w prognozie śmiertelności odległej w grupie HCTR. I jeśli dość oczywiste jest stwierdzenie, że proarytmia jest zależna od podłoża niedokrwiennego niewydolności serca, wydolności w badaniu wysiłkowym z pomiarem zużycia tlenu, to już pozostałe predyktory (NT-proBNP, eGFR) są mniej oczywiste, a nieobecność terapii amiodaronem i digoksyną, CRT jest pewnie związkiem pośrednim, w części wynikającym z zaawansowania choroby (może mniejsze zaawansowanie niewydolności serca, większa „ranliwość" i zdolność do generowania arytmii, choroby towarzyszące).

Dyskusja jak w każdej pracy naukowej jest najważniejsza. Autor dysertacji dołożył starań i skrupulatności starając się rozważać wątpliwości, ubiegając choćby w części, wątpliwości czytelnika. Nie ulega wątpliwości, że w populacji pacjentów, gdzie kryterium włączenia była niewydolność serca, objaw, to jednak podłoże odgrywa istotną rolę w występowaniu i zmienności arytmii. I trudno mi się zgodzić ze stwierdzeniem, że wyniki pochodzą „z licznej homogennej populacji pacjentów z niewydolnością serca". Homogennej ale dla „stanu" niewydolności serca.

Przyjęte dla oceny rezultatów badania metody statystyczne są należycie dobrane.

Wnioski są jasno sformułowane, wynikają z analiz uzyskanych rezultatów badania.

Czy Doktorant wypełnił swoimi badaniami założone cele, ale i spełnił oczekiwania czytelnika? Uważam, że tak. Podjęty temat bardzo ważny ze względów poznawczych i utylitarnych, i choć nie sądzę, żeby został

definitywnie rozwiązany, to wyniki stanowią wzbogacenie literatury przedmiotu.

Wprowadzenie do rozprawy i omówienie świadczą o wiedzy Doktoranta z zakresu tematu pracy. Założenia są bardzo jasno i sprawnie przedstawione, doskonały jest wywód wprowadzający do istoty badania. Daje się zauważyć wyważony stosunek do własnych wyników, ograniczeń i problemów. Świadczy choćby o tym podrozdział „Ograniczenia pracy".

Dołączona literatura jest nowoczesna, wystarczająco obszerna.

Podniesione uwagi, jak sądzę, będą podstawą do owocnej dyskusji z Doktorantem.

Uważam, że praca spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych.

Zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Warszawie z wnioskiem o dopuszczenie lek. Piotr Orzechowski do dalszych etapów w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne .

Sądzę, że wybór tematu badania, opracowanie metodyczne, realizacja, wartości poznawcze i utylitarne dużego badania wieloośrodkowego są wyróżniające. Wnoszę o wyróżnienie pracy.

Poznań, 4.5.2023 r.

686