



Warszawa, 28 lutego 2022 roku

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Roberta Morawca:

Ocena zmiany parametrów hemodynamicznych w populacji pacjentów z niewydolnością serca z wykorzystaniem kardiometrii elektrycznej

Niewydolność serca (*heart failure*, HF) stanowi rosnący problem zdrowotny, społeczny i ekonomiczny – zarówno w Polsce, jak i na świecie. Niewydolność serca jest zespołem klinicznym o zróżnicowanej etiologii i prezentacji klinicznej. Jednym ze sposobów jej klasyfikacji jest podział według frakcji wyrzutowej (*ejection fraction*, EF) lewej komory na HF z obniżoną (*HF with reduced EF*, HFrEF), łagodnie obniżoną (*HF with mildly reduced EF*, HFmrEF) i zachowaną EF (*HF with preserved EF*, HFpEF). Spośród tych 3 typów HF, HFmrEF, zwana czasem nieco żartobliwie, ale i obrazowo „*the middle child of HF*”, jest dotychczas najslabiej poznana. Stanowi też najmniejszą liczebnie grupę HF. W wielu rejestrach HFmrEF wykazywała cechy „pośrednie” między HFpEF i HFrEF, co w rzeczywistości może odpowiadać różnym fenotypom w obrębie samej HFmrEF. Z jednej strony, obecne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego zdają się postrzegać HFmrEF jako wcześniejszą i „łagodniejszą” formę HFrEF (z zaleceniem stosowania w HFmrEF tej samej farmakoterapii co w HFrEF, chociaż z niższą klasą zaleceń i mniejszą siłą dowodu), z drugiej strony w ostatnich dużych, randomizowanych badaniach klinicznych pacjenci z HFmrEF włączani byli do jednej grupy z HFpEF. W świetle powyższych rozważań, **temat pracy** lek. Roberta Morawca oceniam jako bardzo aktualny, ważny poznawczo i mający istotne implikacje kliniczne.

Praca posiada typowy dla rozprawy doktorskiej układ, obejmuje 70 stron, 9 tabel, 11 rycin i 11 wykresów. Bibliografia zawiera 50 starannie dobranych pozycji piśmiennictwa. Całość została zredagowana przejrzyście i starannie.

Tytuł pracy właściwie odzwierciedla treść rozprawy.

Wstęp stanowi wartościowy element rozprawy, w którym Doktorant uzasadnia podjęcie tematu badawczego, odnosząc się do epidemiologii niewydolności serca, w tym do jej kosztów społecznych i ekonomicznych w Polsce. Warto podkreślić, że w swojej pracy Doktorant posługuje się już najnowszymi punktami odcięcia EF dla rozpoznania HFrEF, HFmrEF i HFpEF, zgodnymi z uniwersalną definicją HF i wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2021 roku. We wstępie Doktorant przedstawia także podstawy teoretyczne i praktyczne kardiometrii elektrycznej (EC). Zawarte w tej części Wstępu ryciny przybliżają technikę wykonania EC i możliwe do uzyskania przy jej użyciu pomiary, co ma dużą wartość dydaktyczną, biorąc pod uwagę, że jest to metoda bardzo rzadko wykorzystywana. Na rycinie 4 pojawił się drobny błąd edytorski – odwrócenie kierunku strzałek przy CI (strzałka w dół wskazująca na zmniejszenie CI powinna być umieszczona obok objawów hipoperfuzji, czyli przy pacjencie „zimnym”). Rycina 4 i 5 bardzo dobrze ilustrują potencjalną przydatność EC do różnicowania profilu klinicznego pacjenta ze zdekompensowaną HF.

Cele naukowe pracy zostały sformułowane trafnie i jednoznacznie. Doktorant wyodrębnił jeden główny cel pracy i 3 cele szczegółowe.

Materiał i metody zostały opisane rzeczowo i przejrzyście. Precyzyjnie dobrane kryteria wyłączenia umożliwiły na objęcie badaniem względnie homogenicznej grupy pacjentów z zaostrzeniem objawów HF jako wiodącym rozpoznaniem, co ma szczególne znaczenie w sytuacji małej liczebności badanych podgrup. Jednocześnie do każdej z badanych podgrup (HFrEF, HFmrEF i HFpEF) włączono taką samą liczbę (15) chorych, co umożliwiło wiarygodne ich porównanie, pomimo małej liczebności. W populacji pacjentów z HF chorzy z HFmrEF stanowią zawsze najmniejszą liczebnie grupę, dlatego takie przemyślane podejście metodologiczne zapobiegło znacznej dysproporcji w liczebności pomiędzy badanymi grupami, co wskazuje na umiejętność dobrego zaplanowania eksperymentu przez Doktoranta, nawet przy ograniczonej wielkości próby.

Zaostrzenie HF zostało precyzyjnie zdefiniowane jako nasilenie objawów HF wymagające dożylnego podania leków moczopędnych (co najmniej 40 mg furosemidu lub ekwiwalentu). W tym

miejscu nasuwa mi się jedna wątpliwość dotycząca grupy badanej, która moim zdaniem wymagałaby doprecyzowania: czy do badania zostali włączeni tylko pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca (rozpoznaną już wcześniej), którzy obecnie byli hospitalizowani z powodu zaostrzenia objawów HF (tak wynika z 1. zdania rozdziału Materiał i metody na str. 26)? Czy jednak do badania włączani byli także pacjenci z HF rozpoznaną *de novo* (jak zdaje się sugerować 3. punkt kryteriów włączenia na str. 27)?

Opis techniki wykonania EC nie budzi wątpliwości. Mam natomiast pytanie dotyczące momentu wykonania pozostałych badań (w tym badań laboratoryjnych i badania echokardiograficznego) - czy wszystkie te badania wykonywane były ostatniego dnia hospitalizacji, czyli w momencie włączenia pacjenta do badania? Moment wykonania tych badań ma istotne znaczenie w populacji pacjentów z zaostrzeniem HF, z uwagi na znaczne zmiany zarówno parametrów laboratoryjnych, jak i echokardiograficznych w zależności od stopnia wyrównania chorego. W tym kontekście istotny jest również moment wykonywania badania echokardiograficznego z pomiarem EF, który następnie służył do klasyfikacji chorych do odpowiedniej grupy (HF_rEF, HF_{mr}EF bądź HF_pEF).

Metody statystyczne zostały dobrane prawidłowo.

Wyniki zostały przedstawione starannie i przejrzysto. Ryciny i wykresy przygotowane przez Doktoranta bardzo dobrze ilustrują najważniejsze wyniki i ułatwiają porównanie 3 typów HF. Mała liczebność grup, wymieniona zresztą przez Doktoranta w **Ograniczeniach badania**, nie pozwoliła na uzyskanie istotnych statystycznie różnic w zakresie większości zmiennych klinicznych i laboratoryjnych (o istnieniu których wiemy z wcześniejszych dużych rejestrów HF), dlatego część dotycząca tych parametrów należy traktować raczej jako ogólną charakterystykę całej badanej grupy. Tym większe znaczenie mają zidentyfikowane przez Doktoranta różnice w zakresie parametrów hemodynamicznych ocenianych przy pomocy EC - zarówno „spoczynkowych”, jak i po podaniu nitrogliceryny. Co ciekawe, mimo dominującego obecnie poglądu, że HF_{mr}EF wydaje się stanowić wcześniejszą i „łagodniejszą” postać HF_rEF, różnice w zakresie powyższych parametrów zaobserwowano właśnie pomiędzy tymi dwoma typami HF. Wskazuje to na bardzo zróżnicowane podłoże zaburzeń hemodynamicznych w HF_{mr}EF, na które może składać się zarówno dysfunkcja skurczowa, jak i rozkurczowa lewej komory. Jeszcze ciekawsza jest poczyniona przez Doktoranta

obserwacja dotycząca większej częstości w grupie HFmrEF „paradoksalnej” reakcji na nitroglicerynę. Ta obserwacja może mieć istotne implikacje praktyczne.

Dyskusja jest rzeczowa i zwięzła, i odnosi się do głównych wyników badania. Szczególnie wartościowy w mojej opinii jest fragment dotyczący „paradoksalnej” reakcji po podaniu nitrogliceryny, której częstość była najwyższa w grupie HFmrEF. Doktorant podejmuje próbę wytłumaczenia zarówno przyczyn samego zjawiska, jak i większej jego częstości w grupie HFmrEF, odnosi się przy tym do wcześniejszych danych literaturowych. Na koniec przedstawia możliwe implikacje kliniczne tego zjawiska. Ten fragment dyskusji świadczy o dużej dojrzałości naukowej i klinicznej Doktoranta oraz o umiejętności przełożenia wyników prowadzonych badań na język praktyki klinicznej. W kontekście przedstawionych przez Doktoranta wniosków, że wystąpienie „paradoksalnej” reakcji na leki wazodylatacyjne może częściej dotyczyć chorych z HFmrEF i jego tezy, że zastosowanie EC może pomóc w przewidywaniu takiej reakcji, umożliwiając dobór optymalnej terapii, nasuwa mi się praktyczne pytanie, **u których pacjentów z zaostrzeniem HF byłoby, według Doktoranta, zasadne stosowanie EC w monitorowaniu hemodynamicznym – 1) u wszystkich, 2) tylko u pacjentów z HFmrEF, czy też może 3) w wybranej podgrupie pacjentów z HFmrEF?** Może identyfikacja klinicznych predyktorów takiej reakcji „paradoksalnej” mogłaby być przedmiotem dalszych badań naukowych Doktoranta?

W dalszej części Dyskusji Doktorant wymienia ograniczenia pracy. Ten fragment świadczy o rzetelności i dojrzałości naukowej Doktoranta.

Wnioski odnoszą się do sformułowanych wyjściowo celów badania.

Streszczenia w języku polskim i angielskim podsumowują najważniejsze aspekty rozprawy.

Przedstawioną do recenzji pracę oceniam wysoko – zarówno pod względem merytorycznym, jak i pod względem sposobu prezentacji uzyskanych wyników i ich interpretacji. Badania Doktoranta są nowatorskie i mogą posłużyć do formułowania kolejnych hipotez badawczych. Należy podkreślić, że swoje badania Doktorant prowadził pod kierunkiem Pana Profesora Jarosława Drożdża – międzynarodowego Eksperta w zakresie niewydolności serca, inicjatora i koordynatora prestiżowych rejestrów HF, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie kardiologii. Kierowany przez Pana Profesora ośrodek, w którym Doktorant prowadził swoje badania, należy do wiodących

polskich ośrodków kardiologicznych, którego ranga i wysoki poziom naukowy stanowią gwarancję poprawności badawczej i rzetelności naukowej.

Podsumowując, przedstawiona do recenzji rozprawa stanowi oryginalne dokonanie Doktoranta i świadczy o bardzo dobrym opanowaniu warsztatu pracy naukowej, wymaganym od kandydata na stopień doktora nauk medycznych.

Rozprawa doktorska spełnia warunki 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. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.). Mam zaszczyt i przyjemność zwrócić się do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z prośbą o dopuszczenie lek. Roberta Morawca do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, uwzględniając wysoką wartość merytoryczną rozprawy i nowatorski charakter wyników pracy, wnoszę o jej wyróżnienie.

A. Kapton-Cieślicka

dr hab. n. med. Agnieszka Kapton-Cieślicka

I Katedra i Klinika Kardiologii

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego