

prof. dr hab. med. Ewa Lewicka
Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca
Gdański Uniwersytet Medyczny

Gdańsk 23.05.2020 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Michała Pilki
pt. „Ocena odwracalności zmian elektrokardiograficznych u chorych
z wybranymi postaciami przewlekłego nadciśnienia płucnego”

W ostatnich dekadach jesteśmy świadkami ogromnego postępu, jaki dokonał się w zakresie diagnostyki i rozpoznawania, a przede wszystkim leczenia pacjentów z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH). W terapii tego zespołu istotne znaczenie ma leczenie zabiegowe, które przynosi wymierne korzyści kliniczne oraz przedłuża życie chorym. W przypadku zmian zakrzepowych zlokalizowanych w dużych tętnicach płucnych wykonywany jest zabieg chirurgiczny endarterektomii płucnej (PEA), natomiast u pacjentów ze zmianami obwodowymi – zabieg przezskórnej balonoplastyki (BPA) zwężeń w mniejszych tętniczkach płucnych. Ośrodek, z którego pochodzi Doktorant: Klinika Krążenia Płucnego, Chorób Zakrzepowo-Zatorowych i Kardiologii Europejskiego Centrum Zdrowia w Otwocku jest wybitnym ośrodkiem w dziedzinie diagnostyki i leczenia pacjentów z nadciśnieniem płucnym. Właśnie tu, w 2013 roku przeprowadzono pierwszy w Polsce zabieg BPA i Klinika jest liderem w tej dziedzinie w naszym kraju. Obecnie leczenie przy pomocy BPA rozwija się niezwykle dynamicznie na całym świecie, dlatego temat którego podjął się Doktorant jest niezwykle ważny klinicznie; oceny przydatności elektrokardiografii w monitorowaniu i przewidywaniu efektów leczenia przy pomocy BPA u chorych z CTEPH.

Praca ma układ typowy, zawarta jest na 79 stronach maszynopisu i podzielona na 11 rozdziałów, a piśmiennictwo zawiera 86 pozycji anglojęzycznych. We *Wstępie* Autor

wprowadza czytelnika w tematykę zagadnienia badawczego i uwzględnia najnowsze dane z literatury na ten temat. W przejrzysty sposób opisuje definicję, klasyfikację kliniczną i hemodynamiczną nadciśnienia płucnego oraz patogenezę, obraz kliniczny, diagnostykę i leczenie CTEPH. Opisuje także chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH) i dodatnim testem wazoreaktywności tętnic płucnych, przedstawiając kryteria *respondera* w tym teście. Cały ten rozdział czyta się z dużą przyjemnością, napisany jest bardzo interesująco i dowodzi odczytania i znajomości zagadnienia przez Doktoranta.

W następnym rozdziale, opisującym badane grupy chorych i metodologię zastosowaną w pracy, Autor podaje, że przeanalizował elektrokardiogramy, wyniki cewnikowania prawego serca (RHC), a także dane kliniczne (klasa czynnościowa, wynik testu 6 min marszu) i stężenia biomarkerów sercowych (wysokoczuła troponina T, NT-proBNP) u 41 pacjentów z CTEPH poddawanych zabiegom BPA. Porównywał wyniki uzyskane wyjściowo, przed pierwszym zabiegiem BPA oraz po przynajmniej 3 sesjach BPA. Brakuje tu jednak informacji po jakim czasie przeprowadzono tą końcową ocenę w całej badanej grupie pacjentów. Grupę kontrolną stanowiło 7 pacjentów z PAH tzw. *responderów*, u których pomiary hemodynamiczne i ekg wykonano przed oraz po 15 min od podania iloprostu.

Warto podkreślić, że w pracy zastosowano absolutnie unikatowy model pozwalający na ocenę jaki wpływ na obraz ekg u pacjentów z nadciśnieniem płucnym (PH) ma ostre odciążenie prawego serca poprzez przeprowadzenie testu wazoreaktywności, ze spadkiem ciśnienia w tętnicy płucnej spełniającym kryteria odwracalności PH. Taka metodologia została zastosowana po raz pierwszy i stanowi duży walor badawczy pracy. Znakomitym pomysłem było także wyodrębnienie podgrupy chorych z CTEPH, którzy po leczeniu BPA uzyskali profil hemodynamiczny odpowiadający kryterium *respondera* w grupie PAH: spadek średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (mPAP) o przynajmniej 10 mmHg i poniżej 40 mmHg.

Natomiast mam kilka pytań i uwag odnośnie samej analizy ekg. W pracy zapisy ekg wykonywano przy prędkości przesuwu 25 mm/s oraz z zastosowaniem wzorca amplitudy i czasu (tzw. cechy) 1 mV=10 mm. I tu proszę Doktoranta o wyjaśnienie, w jaki sposób przy takich parametrach rejestracji ekg uzyskał tak dokładne wyniki, np. wartości rzędu 64-72-80 ms dla czasu trwania załamka P. Proszę także o komentarz na temat zasadności wykonywania pomiaru czasu trwania załamka P w kontekście oceny przerostu i przeciążenia jam prawego serca.

Przy analizie ekg stosowano bardzo liczne kryteria rozpoznawania przerostu prawej komory i prawego przedsionka, w tym np. 13 kryteriów według wytycznych amerykańskich z 2009 roku. Tu proszę Doktoranta o komentarz dlaczego właśnie te kryteria wykorzystano w pracy.

Jednak przy ocenie markerów ostrej i przewlekłej poprawy hemodynamicznej u pacjentów z PH (trzeci cel pracy) zabrakło mi oceny występowania zaburzeń repolaryzacji (zmian odcinka ST i załamka T). A wydaje mi się, że zwłaszcza w ocenie „na ostro” zmiany właśnie tych parametrów odzwierciedlają przeciążenie prawej komory.

Rozdział zatytułowany *Wyniki* zawiera jednolity tekst z bardzo szczegółową prezentacją uzyskanych wyników w tabelach oraz na rycinach. Doktorant prawidłowo zastosował nowoczesne, zaawansowane metody statystyczne. Natomiast w wynikach zabrakło mi podania ile parametrów przerostu i przeciążenia prawego serca stwierdzano średnio u jednego chorego. Analizę tej części pracy utrudnia fakt, że pomimo bardzo szczegółowego wskazania parametrów ekg ocenianych przy realizacji każdego z trzech celów pracy nie realizowano tego konsekwentnie przy prezentacji wyników. Takie „niespodzianki” utrudniają, niestety, czytanie pracy. I tak w odniesieniu do metodologii pracy, na str. 34-35 nie ma uzasadnienia dla pokazania korelacji zmiany PVR i zmiany amplitudy załamka S w I czy załamka P w III i aVF (str. 43), a także osi załamka P (str. 44). W tej części pracy dość częste są także błędy edytorskie, co dodatkowo utrudnia analizę wyników, np. korelacja PVR z ilorazem amplitudy załamków S i R na stronach 43 i 44, a opisy na rycinie 6. W odniesieniu do tej części pracy mam pytanie do Doktoranta: jak wyliczył medianę spadku PVR po BPA, wskazaną jako 49% (str. 45). W omówieniu wyników (w tym w tabeli 8) zabrakło mi informacji ilu było chorych w podgrupach A i B, zdefiniowanych w zależności od spadku PVR po BPA. Cenne byłoby podanie po jakim czasie uzyskano opisane efekty hemodynamiczne BPA (np. tabela 7) oraz jaka była średnia liczba zabiegów BPA wykonanych u jednego chorego. W tabeli 8 warto pokazać wartość PVR w obu podgrupach. Tabela 11: czy nie ma błędu w wyniku amplitudy załamka R w V1 w grupie PAH? A już na pewno jest błąd w wyniku amplitudy załamka R w aVR w grupie CTEPH. Niejasne: w tabeli 11 pokazano większy spadek PVR w grupie PAH, a w tabeli jest 12 odwrotnie. Proszę też o wyjaśnienie dlaczego korelacja pomiędzy zmianą PVR i sPAP a zmianą amplitudy załamka S w V6 jest ujemna (str. 57). W *Dyskusji* (pierwszy akapit na str. 66) pojawia się wynik, którego brak w *Wynikach*. Niezależnie od tych uwag jestem pełna uznania dla Doktoranta – bardzo szczegółowe wyniki przedstawił w przejrzysty i komunikatywny sposób.

W *Dyskusji* Autor omówił własne wyniki w kontekście danych z piśmiennictwa na badany temat. Dyskusja jest merytoryczna, a Doktorant wykazuje się dobrą umiejętnością posługiwania się literaturą i analizowania wyników własnych oraz uzyskanych przez różnych autorów. Miło mi, że Autor nawiązał w dyskusji do dwóch prac z ośrodka gdańskiego. Interesujące jest omówienie obserwowanej po zabiegach BPA ewolucji parametrów elektrokardiograficznych opisujących przerost i przeciążenie prawej komory. Jednak szkoda, że pracy nie oceniano amplitudy załamka S w V5, ani sumy załamka R w V1 i załamka S w V5, co pozwoliłoby bardziej odnieść wyniki własne do cytowanej interesującej pracy Nishiyamy i wsp. (65). Podobnie, w nawiązaniu do cytowanej pracy Yokokawy i wsp. (68), szkoda, że Doktorant nie uwzględnił w swoich wynikach złożonego parametru elektrokardiograficznego wskazanego przez tych autorów (str. 64). W nawiązaniu do omówienia hemodynamicznych determinantów regresji elektrokardiograficznych cech nadeśnięcia płucnego, proszę o komentarz - w jaki sposób redukcja systemowego oporu naczyniowego (TPR) wpływa na poprawę funkcji prawej komory (str. 63-64). Niezależnie od tych uwag, Doktorant umiejętnie analizuje przydatność określonych parametrów elektrokardiograficznych opisujących przerost i przeciążenie prawej komory w monitorowaniu wyników leczenia przy pomocy BPA. Krytycznie i merytorycznie zostały przedstawione ograniczenia pracy. Dodałabym jeszcze, że cennym uzupełnieniem byłoby śledzenie zmian w ekg pomiędzy kolejnymi sesjami BPA.

Na podstawie uzyskanych wyników Doktorant wyciągnął 3 wnioski, które w pełni odzwierciedlają założone cele pracy. Rozprawa dotyczy dobrze zdefiniowanego i ważnego problemu medycznego, ma duże walory praktyczne i zawiera elementy nowatorskie.

Uważam, że przedstawiona mi do recenzji praca całkowicie spełnia warunki ustawowe stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych, a zarazem wnioskuję o wyróżnienie pracy, z uwagi na jej nowatorski charakter oraz znaczenie praktyczne uzyskanych wyników.

Stawiam zatem wniosek do Rady Naukowej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie o dopuszczenie lek. Michała Piłkę do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Gdańsk, 23-05-2020

prof. dr hab. n. med. Ewa Lewicka

prof. dr hab. n. med. Ewa Lewicka
specjalista chorób wewnętrznych
kardiolog
8178302