

Dr hab. n. med. Anna Lisowska

Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych z OINK

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Białystok, 17.01.2025 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Bartosza Karolaka

pt. „Identyfikacja pacjentów z ostrą zatorowością płucną bardzo niskiego ryzyka z wykorzystaniem oceny klinicznej oraz stężenia biomarkerów.”

Z zainteresowaniem zapoznałam się z pracą doktorską lek. Bartosza Karolaka zatytułowaną „Identyfikacja pacjentów z ostrą zatorowością płucną bardzo niskiego ryzyka z wykorzystaniem oceny klinicznej oraz stężenia biomarkerów.”

Ostra zatorowość płucna (*acute pulmonary embolism, APE*) nadal stanowi istotny problem kliniczny, dotykając w populacji ogólnej każdego roku od 75 do około 270 pacjentów na 100 000 osób. Spektrum objawów klinicznych choroby jest bardzo szerokie: od łagodnej duszności lub bezobjawowego przebiegu po wstrząs i nagłe zatrzymanie krążenia. W erze powszechnej dostępności bezpośrednich doustnych antykoagulantów (ang. *direct oral anticoagulants, DOAC*) możliwe stało się leczenie wybranych chorych w warunkach ambulatoryjnych, jednak brakuje jednoznacznych kryteriów, pozwalających wyselekcjonować pacjentów, których można bezpiecznie nie poddawać hospitalizacji. Istnieje szereg dowodów naukowych na skuteczność i bezpieczeństwo kwalifikacji do opieki ambulatoryjnej na podstawie skali sPESI (*Simplified Pulmonary Embolism Severity Index*) i kryteriów Hestia, jednak późniejsze analizy wskazują na korzyści z pogłębienia stratyfikacji ryzyka o ocenę przeciążenia prawej komory (*right ventricular dysfunction, RVD*) w badaniach obrazowych oraz oznaczenie stężeń troponin sercowych i NT-proBNP (*N-terminal pro B- type natriuretic peptide*).

Zatem tematyka badań podjętych przez Doktoranta jest jak najbardziej aktualna i

uzasadniona.

Celem pracy była analiza ciężkich wewnątrzszpitalnych powikłań APE wśród pacjentów z punktacją w skali sPESI wynoszącą 0, tak aby zidentyfikować na podstawie oceny klinicznej (skala sPESI) oraz testów laboratoryjnych (troponina i NT-proBNP) chorych bardzo niskiego ryzyka, którzy mogliby zostać bezpiecznie skierowani do leczenia ambulatoryjnego, a przyjęte hipotezy badawcze zakładały, iż:

- Wśród pacjentów z APE istnieje grupa chorych, która może być bezpiecznie leczona w warunkach ambulatoryjnych, ale obecnie brakuje jednoznacznych kryteriów pozwalających zakwalifikować ich do takiego schematu postępowania, a podwyższone stężenie troponin i/lub NT-proBNP niezależnie obciążają krótkoterminowe rokowanie w tej grupie chorych.

Przedstawiona mi do recenzji dysertacja doktorska składa się z dwóch prac oryginalnych, opublikowanych w prestiżowych czasopismach naukowych o łącznej punktacji MNiSW: 210 i IF: 5,1. W obydwu pracach Doktorant jest pierwszym autorem:

1. Bartosz Karolak, Michał Ciurzyński, Marta Skowrońska, Katarzyna Kurnicka, Magdalena Pływaczewska, Aleksandra Furdyna, Katarzyna Perzanowska-Brzeszkiewicz, Barbara Lichodziejewska, Szymon Pacho, Michał Machowski, Piotr Bienias, Małgorzata Wiśniewska, Marek Gołębiowski, Piotr Pruszczyk, **„Plasma Troponins Identify Patients with Very Low-Risk Acute Pulmonary Embolism”**, Journal of Clinical Medicine, 2023;12(4):1276. doi: 10.3390/jcm12041276. IF 3; punkty MNiSW 140
2. Bartosz Karolak, Marta Skowrońska, Michał Machowski, Olga Dzikowska-Diduch, Piotr Bienias, Martyna Kuryła, Małgorzata Wiśniewska, Marek Gołębiowski, Piotr Pruszczyk, Michał Ciurzyński, **„Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations may help to identify patients with very low-risk acute pulmonary embolism: A preliminary study”**, Advances in Clinical and Experimental Medicine, 2024 Online ahead of print. doi: 10.17219/acem/187187. IF 2,1; punkty MNiSW 70

Należy podkreślić, iż prace zostały opublikowane w uznanych i cenionych czasopismach o zasięgu międzynarodowym, co potwierdza dużą wartość i znaczenie przedstawionych w rozprawie doktorskiej badań naukowych.

Rozprawa doktorska ogółem liczy 90 stron i ma typowy układ – składa się ze standardowych rozdziałów, wykazu piśmiennictwa oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Uzupełniona jest o kserokopie wymienionych publikacji oraz oświadczenia

Doktoranta, podpisane również przez współautorów prac, o wkładzie własnym w powstanie publikacji. Manuskrypt jest przygotowany niezwykle starannie, z dużą dbałością o estetykę graficzną i poprawność językową.

Szczegółowe cele pracy obejmowały:

1. Ocenę kliniczną oraz analizę stężeń biomarkerów w grupie pacjentów z APE.
2. Ocenę wpływu nieprawidłowych stężeń troponin i NT-proBNP na rokowanie w grupie pacjentów z APE i punktacją w skali sPESI wynoszącą 0.
3. Określenie wartości progowych dla stężeń troponin i NT-proBNP w tej grupie chorych pozwalających przewidzieć ciężkie powikłania związane z APE.
4. Przedstawienie kryteriów pozwalających na kwalifikację pacjentów z APE do leczenia w warunkach ambulatoryjnych.

Na uwagę zasługuje rozległy wstęp do rozprawy doktorskiej, w którym autor szczegółowo przedstawił zarówno epidemiologię i patofizjologię zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, jak i omówił wszystkie aspekty kliniczne dotyczące diagnostyki i stratyfikacji ryzyka w tej grupie chorych. Wykazał się tym samym znakomitą znajomością zagadnienia opartą na najnowszych danych literaturowych.

Doktorant przeprowadził analizę *post hoc* danych zebranych w latach 2006-2019 w ramach prospektywnego jednośrodkowego badania obserwacyjnego „PE-Aware” (ClinicalTrials.gov: NCT03916302), do którego włączono 1151 pacjentów z APE niewysokiego ryzyka.

W pierwszej pracy oryginalnej do analizy włączył 409 pacjentów niskiego ryzyka APE. Stwierdził, iż wszyscy pacjenci, którzy osiągnęli punkt końcowy (zdefiniowany jako zgon wewnątrzzpitalny i/lub dekompensacja hemodynamiczna wymagająca interwencji) mieli istotnie większe stężenie troponin niż w grupie o niepowikłanym przebiegu, częściej również prezentowali RVD w badaniu echokardiograficznym. Autor wyznaczył również wartość progową stężenia troponiny, pozwalającą przewidzieć wystąpienie punktu końcowego ze 100% czułością, na poziomie 1,7-krotności górnej granicy normy. W analizie regresji logistycznej, zarówno w modelu jedno-, jak i wieloczynnikowym, wykazał, iż nieprawidłowe stężenie troponin wiązało się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia punktu końcowego, w przeciwieństwie do nieprawidłowego stosunku RV/LV w echokardiografii.

W drugiej pracy oryginalnej do badania włączono 348 chorych, u których przy przyjęciu do szpitala oznaczono stężenie NT-proBNP. W grupie pacjentów, którzy osiągnęli punkt końcowy, Autor stwierdził istotnie wyższe stężenie NT-proBNP, a wartość progową dla tego parametru, pozwalającą przewidzieć wystąpienie punktu końcowego ze 100% czułością określono na poziomie 1641 pg/ml.

Otrzymane wyniki badań stały się podstawą do określenia prawidłowo sformułowanych wniosków, dobrze odpowiadających postawionemu celowi pracy i wynikających z przeprowadzonych badań.

Należy podkreślić, iż przeprowadzone przez Doktoranta badania dotyczą bardzo istotnego problemu klinicznego, jakim jest zylna choroba zakrzepowo-zatorowa, szczególnie jej ostra postać – zatorowość płucna. Biorąc pod uwagę fakt istotnego wzrostu wskaźnika zapadalności i liczby hospitalizacji z powodu APE, a jednocześnie trudności w codziennej praktyce lekarskiej z wyodrębnieniem chorych bardzo niskiego ryzyka, którzy mogą być bezpiecznie leczeni ambulatoryjnie, wyniki badań podjętych przez Autora mają bardzo duże znaczenie kliniczne. Mam głęboką nadzieję, że zaproponowany schemat stratyfikacji ryzyka, pogłębiany o ocenę stężenia troponin i/lub NTproBNP znajdzie szerokie zastosowanie w praktyce.

Podsumowując rozprawa doktorska lekarza Bartosz Karolaka pt.: „Identyfikacja pacjentów z ostrą zatorowością płucną bardzo niskiego ryzyka z wykorzystaniem oceny klinicznej oraz stężenia biomarkerów” spełnia warunki określone w art.: Art.187 ust.1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.2018 poz. 1668). Wnoszę zatem do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Bartosza Karolaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie ze względu na znaczące aspekty poznawcze i praktyczne przeprowadzonych badań przedkładam wniosek o wyróżnienie przedłożonej mi do recenzji rozprawy doktorskiej.

Z poważaniem

Dr hab. n. med. Anna Liśczyńska