

Acceptuję


Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz Matyldy Mazur „Ocena współczesnych metod leczenia zaawansowanej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią przerostową”

Kardiomiopatia przerostowa (ang. hypertrophic cardiomyopathy, HCM) jest najczęstszą monogenową dziedziczną chorobą układu sercowo-naczyniowego występującą u 0,09-0,5%. Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych występuje u około 750 000 osób, jednakże jej rozpoznanie postawione jest jedynie u około 100000 pacjentów. Dane te wskazują, na niewystarczającą rozpoznawalność tej jednostki chorobowej, a w konsekwencji brak odpowiedniego leczenia. Przebieg kliniczny HCM jest bardzo zróżnicowany, od bezobjawowego, po rozwój niewydolności serca. Co więcej, pierwszym objawem HCM może być nagły zgon sercowy. Dlatego też, ważnym aspektem jest szersze rozpoznawanie HCM. Podstawowym badaniem pozwalającym na potwierdzenie kardiomiopatii przerostowej jest badanie echokardiograficzne. W niejednoznacznych przypadkach diagnostykę należy poszerzyć o wykonanie badania rezonansem magnetycznym serca lub wykorzystując tomografię komputerową.

Rozpoznanie HCM pozwala po pierwsze wdrożyć odpowiednią terapię, a następnie zaplanować dalsze postępowanie. Farmakoterapia w przebiegu HCM jest postępowaniem pierwszego wyboru pozwalającym u części pacjentów na poprawę stanu klinicznego. U części chorych jest ona jednak nieskuteczna i wdrażane są metody zabiegowe. Jednakże, u wielu chorych postępujący proces chorobowy prowadzi do rozwoju niewydolności serca. Wiadomo, że najczęściej będzie to niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory.

Rozwój nowych metod leczenia niewydolności serca, przede wszystkim z wykorzystaniem urządzeń wszczepialnych jest znaczący. Niestety, do badań oceniających te metody nie włączono wielu pacjentów z HCM. Dlatego też, we współczesnej literaturze, dane kliniczne dotyczące pacjentów z HCM i zaawansowaną HF, szczegółowy przebieg ich okresu przed- oraz pooperacyjnego oraz krótko- i długoterminowe wyniki po przyczepie serca są ograniczone. Dlatego też, tematyka prowadzonych prac badawczych przez lekarkę Matyldę Mazur stanowią istotny wkład w poznanie tej dziedziny. Należy podkreślić, że badania te zostały przeprowadzone w uznanym ośrodku naukowym, którym jest Pennsylvania State University, prowadzący szeroko zakrojone badania nad patofizjologią, diagnostyką oraz leczeniem chorób układu sercowo-naczyniowego.

W ramach pracy doktorskiej lekarka Matylda Mazur sformułowała następujące cele:

1. Przeprowadzenie na poziomie jedno- i wielośrodkowym analizy cech klinicznych pacjentów z kardiomiopatią przerostową, którzy przeszli przeszczepienie serca, przebiegu ich okresu przed- jak i pooperacyjnego oraz krótko- i długoterminowych wyników po przeszczepieniu serca, i porównanie ich z danymi pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową i niedokrwienną.
2. Ocena, jak liczba, profil kliniczny oraz krótko- i długoterminowe wyniki po przeszczepieniu serca ewoluowały u pacjentów z kardiomiopatią przerostową we współczesnej erze powszechnego stosowania mechanicznego wspomaganie krążenia.
3. Zbadanie wpływu wprowadzenia nowego systemu alokacji serca na śmiertelność w trakcie oczekiwania na organ oraz na przeżywalność po przeszczepieniu serca u pacjentów z kardiomiopatią przerostową, w oparciu o model amerykański.
4. Dokonanie przeglądu metod leczenia u pacjentów z kardiomiopatią przerostową, ze szczególnym uwzględnieniem nowych grup leków oraz terapii stosowanych w zaawansowanym stadium choroby.

Sformułowane cele są trafne, jednakże z obowiązku recenzenta wskazuję, że wg mnie cel numer 2 nie jest poprawnie zredagowany i wymaga korekty. Odnosząc się do powyższych celów uważam również, że tytuł pracy doktorskiej nie do końca oddaje jej założenia.

Rozprawa doktorska lekarki Matyldy Mazur przyjmuje formę spójnego tematycznie zbioru czterech publikacji, w tym trzech artykułów oryginalnych oraz jednej pracy przeglądowej, które zostały opublikowane w międzynarodowych, recenzowanych czasopismach naukowych. W każdej z tych publikacji Doktorantka była pierwszym autorem oraz autorem korespondencyjnym. Należy zaznaczyć, że łączna punktacja publikacji włączonych do rozprawy doktorskiej, wyrażona poprzez współczynnik Impact Factor, wynosi 11,2 punktu. Nie podano liczby punktów według systemu punktacji Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN).

Rozprawa lekarki Matyldy Mazur składa się ze 128 stron i ma klasyczny układ dla prac doktorskich opartych na cyklu publikacji. Obejmuje: spis treści, wykaz publikacji stanowiących

podstawę rozprawy doktorskiej, omówienie prac wraz z wnioskami, kopie publikacji wchodzących w skład rozprawy, oświadczenia współautorów dotyczące ich udziału w przygotowaniu tych publikacji oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Całość dopełnia kopia zgody komisji bioetycznej do badania, którego wyniki zostały opublikowane w pierwszej publikacji.

Rozprawa została sporządzona w sposób przejrzysty i zrozumiały. Niemniej jednak, w ramach obowiązków recenzenta, jestem zobligowany zwrócić uwagę na fakt, że styl językowy nie w pełni odpowiada naukowym standardom akademickim. Najprawdopodobniej jest to rezultat tłumaczenia bezpośredniego z języka angielskiego, którym Doktorantka posługiwała się podczas prowadzenia badań w Stanach Zjednoczonych.

Należy podkreślić, że struktura rozprawy i proporcje pomiędzy poszczególnymi jej częściami zostały zachowane w sposób właściwy. Wyniki uzyskane w toku badań oraz dyskusja zostały przedstawione w sposób przykładowy w publikacjach, które tworzą podwaliny rozprawy doktorskiej lekarki Matyldy Mazur.

Pierwsza z prac, zatytułowana „Long-term post-transplantation outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Single-center 35-year experience”, opublikowana w *Clinical Transplantation* w 2024 roku. Celem pracy było przeprowadzenie analizy charakterystyki klinicznej pacjentów z kardiomiopatią przerostową poddanych przeszczepowi serca w okresie okołoperacyjnym, a także krótko- i długoterminowych wyników po przeszczepie. W kolejnym kroku dane pacjentów z HCM zostały porównane z danymi pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową i niedokrwienną. Doktorantka wykazała, że biorcy przeszczepu serca z HCM byli młodszy, charakteryzowali się mniejszą liczbą chorób współistniejących, w porównaniu do pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową oraz niedokrwienną. Pacjenci z HCM charakteryzowali się większą liczbą powikłań bezpośrednio po przeszczepie serca. Jednakże ich krótkoterminowa przeżywalność po przeszczepieniu serca była porównywalna z tą u biorców z kardiomiopatią rozstrzeniową i niedokrwienną. Długoterminowa przeżywalność po przeszczepie wśród biorców z kardiomiopatią przerostową i rozstrzeniową była porównywalna. Warto dodać, że 10-letnia przeżywalność wśród biorców z HCM była wyższa niż u biorców z kardiomiopatią niedokrwienną.

Druga praca, zatytułowana „Heart Transplantation Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy in the Era of Mechanical Circulatory Support”, została

opublikowana w czasopiśmie ASAIO Journal w 2024 roku. W ramach tego badania dokonano w wymiarze międzynarodowym, analizy ewolucji charakterystyki klinicznej oraz wyników przeszczepienia serca u pacjentów z kardiomiopatią przerostową przed i po rozpoczęciu szerokiego stosowania mechanicznego wspomaganie krążenia. Następnie dane i wyniki pacjentów z kardiomiopatią przerostową zostały porównane z danymi pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną i rozstrzeniową. Doktorantka dokonała interesującej obserwacji, że wzrosła liczba pacjentów z kardiomiopatią przerostową z kardiowerterem-defibrylatorem, charakteryzujących się dobrym stanem czynnościowym w momencie przeszczepienia serca. Wyniki te dowodzą znacznego postępu w leczeniu tych pacjentów. Pomimo wprowadzenia nowych metod mogących zwiększyć liczbę pacjentów, którzy dożyją do przeszczepu i w momencie przeszczepu będą w lepszym stanie klinicznym, rokowanie chorych z HCM w obserwacji krótko i długoterminowej nie uległo zmianie w perspektywie dwóch dekad. Należy zaznaczyć, że są one korzystne w porównaniu z wynikami biorców z kardiomiopatią rozstrzeniową i niedokrwienną. Uzyskane dane należy traktować jako sugestię do dalszych badań nad poprawą przeżywalności biorców z HCM, co może stanowić cenny wkład w rozwój badań w tej dziedzinie.

Trzecia praca, „Allocation System on the Medium-Term Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy” została opublikowana również w czasopiśmie ASAIO Journal w 2024 roku. Celem pracy była ocena wpływu wprowadzenia nowego systemu alokacji serca na śmiertelność w trakcie oczekiwania na organ oraz po przeszczepieniu serca u osób z kardiomiopatią przerostową na podstawie modelu amerykańskiego. Dowiedziono w tym badaniu, że mimo, iż od chwili wprowadzenia nowego systemu alokacji serc u pacjentów z kardiomiopatią przerostową zaobserwowano wzrost wskaźnika przeszczepień, śmiertelność podczas oczekiwania na oraz po przeszczepieniu serca pozostały niezmiennione. Dlatego też Doktorantka i współautorzy podsumowują, że dalsze zmiany w systemie alokacji są niezbędne w celu zredukowania śmiertelności u pacjentów z HCM w trakcie oczekiwania na przeszczep.

Cykl publikacji zamyka artykuł zatytułowany „Hypertrophic Cardiomyopathy: From Medical Treatment to Advanced Heart Failure Therapies” opublikowany na łamach Current Cardiology Reports w 2024 roku. Doktorantka wraz ze współautorami dokonali w niej przeglądu literatury dotyczącej strategii leczenia pacjentów z kardiomiopatią przerostową w różnych jej stadiach. Jest to bardzo dobre podsumowanie dotychczasowej wiedzy w tej dziedzinie.

Doktorantka w swoich publikacjach przedstawiła uzyskane wyniki w sposób przejrzysty i zrozumiały. Artykuły zostały wzbogacone o tabele oraz ryciny, które ułatwiają czytelnikowi zrozumienie omawianych zagadnień i przedstawionych wyników. Analizy statystyczne zostały przeprowadzone z należytą starannością, co znacząco podnosi wartość publikacji. Dyskusje zawarte w artykułach są logicznie skonstruowane oraz merytorycznie poprawne. Doktorantka celnie porównuje uzyskane wyniki z danymi dostępnymi w literaturze, a jej krytyczne podejście do przeprowadzonych badań świadczy o jej dojrzałości naukowej. Warto podkreślić, że wszystkie cztery prace zostały opublikowane w 2024 roku, co niewątpliwie wskazuje na zaangażowanie, intensywne tempo badań oraz publikacji, a także dobry warsztat badawczy Doktorantki.

Uzyskane wyniki umożliwiły Doktorantce ich podsumowanie i przedstawienie kluczowych wniosków. Z obowiązku recenzenta wskazuję, że brakuje mi krótkich, jasno przedstawionych wniosków. Poniżej przedstawiam według mnie trzy kluczowe wnioski:

- Po przeszczepie serca u pacjentów z HCM często dochodzi do licznych komplikacji, jednak w długoterminowej obserwacji pacjenci ci osiągają bardzo dobre wyniki.
- Lepsze zrozumienie specyficznych potrzeb chorych z HCM może prowadzić do ulepszenia strategii terapeutycznych i optymalizacji wyników leczenia.

Konieczne są dalsze modyfikacje systemu alokacji organów, aby zmniejszyć śmiertelność wśród pacjentów z HCM oczekujących na przeszczep serca. Po zapoznaniu się z pracą doktorską należy, niezależnie od uznania bardzo wysokich jej walorów poznawczych, odnotować kilka istotnych kwestii oraz poddać je szerszej analizie. Niewątpliwym osiągnięciem Doktorantki, które wnosi oryginalność do rozprawy, jest podjęcie badań nad zagadnieniem o kluczowym znaczeniu klinicznym. Tematyka podjęta w pracy doktorskiej umożliwiła uzyskanie wartościowych i oryginalnych wyników, które, po implementacji do codziennej praktyki klinicznej, mogą znacząco poprawić rokowania pacjentów z kardiomiopatią przerostową.

Warto zauważyć, że prace, będące przedmiotem rozprawy doktorskiej, nie są wolne od pewnych ograniczeń, wynikających m.in. z różnego przebiegu klinicznego HCM oraz częstości jej występowania. Należy podkreślić, że Doktorantka w sposób wyczerpujący przedstawia ograniczenia prowadzonych badań w opublikowanych pracach.

Z obowiązku recenzenta pragnę zwrócić uwagę na kilka poniższych elementów:

- We wstępie w rozdziale epidemiologia brakuje mi odniesienia się do epidemiologii HCM w Polsce.
- Skróty w Wykazie stosowanych skrótów” rozbieżne z tymi w tekście pracy, np. (LVH- przerost lewej komory vs. przerost mięśnia lewej komory).
- Strona 18: „Zmiana struktury mięśnia sercowego może doprowadzić do powstania małej, sztywnej lewej komory serca z upośledzoną funkcją rozkurczową” – biorąc pod uwagę przebieg HCM zawsze tak się dzieje więc proponuję usunąć słowo ‘może’.
- Strona 20: „...należy rozważyć przeprowadzenie tych badań w młodszym wieku (klasa zalecenia IIb, stopień wiarygodności C)” , klasa IIb to można rozważyć, wymaga poprawy w tekście.
- Strona 28: „Jest ona najczęściej wywołana arytmia (np. migotaniem przedsionków) lub pogorszeniem się niedomykalności zastawki mitralnej.” Powinno być nasileniem się niedomykalności mitralnej lub pogorszeniem funkcji zastawki, wymaga korekty.
- Zawarte piśmiennictwo liczy 77 pozycji, jest adekwatne oraz aktualne. Jednakże, przedstawione jest w różnych stylach i wymaga korekty.

Lektura publikacji wchodzących w skład cyklu nasunęła mi również poniższe pytania do Doktorantki:

- które wytyczne ESC czy AHA/ACC lepiej odnoszą się do zagadnień dotyczących postępowania z chorymi z HCM?
- które wyniki z opublikowanych prac są według Doktorantki najważniejsze i powinny być przeniesione do codziennej praktyki klinicznej?

Pragnę podkreślić, że powyższe uwagi oraz pytania wynikają z obowiązków recenzenta i nie mają wpływu na moją wysoką ocenę dla przedłożonej do recenzji rozprawy, którą uznaję za bardzo dobrą pracę doktorską.

Wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lekarki Matyldy Mazur do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie składam wniosek o wyróżnienie rozprawy. Wniosek ten motywuję wysoką jakością przeprowadzonych badań naukowych potwierdzony publikacjami w czasopismach ze IF.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w Art.187 ust.1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz.U.2018 poz. 1668).

Prof. dr hab. n. med. Piotr Dobrowolski

Warszawa, 31 grudnia 2024 roku



Prof. dr hab. n. med. Piotr Dobrowolski
specjalista kardiolog
PWZ 2312184