

Warszawa, 16.05.2025 r.

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Moniki Lisickiej

pt.

**„Znaczenie elektrokardiografii oraz rejestracji holterowskiej
z uwzględnieniem zmienności rytmu serca w ocenie ciężkości
i rokowania u pacjentów z ostrą zatorowością płucną niewysokiego
ryzyka”**

Promotor: dr hab. n. med. Piotr Bienias

**Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii z Centrum Diagnostyki
i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej
Warszawski Uniwersytet Medyczny**

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Piotr Pruszczyk

Wprowadzenie do recenzji

Ostra zatorowość płucna jest ściśle powiązana z manifestacją kliniczną żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, co więcej jest trzecią najczęstszą przyczyną zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych na świecie po zawałach serca i udarach mózgu. Szacuje się, że roczna zapadalność na ostrą zatorowość płucną waha się pomiędzy 39 a 115 przypadków na 100 000 osób a w ostatnich latach obserwuje się wzrost jej rozpoznawalności, co może wynikać zarówno ze zwiększenia zapadalności jak i udoskonalenia metod diagnostycznych. Warto dodać, że wydatki związane z opieką nad tą grupą pacjentów szacowane są na 8,5 biliona euro w obrębie Unii Europejskiej, a ich znaczącą większość stanowią koszty leczenia ostrej zatorowości płucnej. Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) złotym standardem w diagnostyce ostrej zatorowości płucnej pozostaje tomografia komputerowa z oceną angiograficzną tętnic płucnych (czułość 96-100% i swoistość 89-98%, klasa I, poziom dowodów A). W tym kontekście bardzo istotna jest stratyfikacja ryzyka wystąpienia powikłań i wczesnego zgonu co umożliwia spersonalizowane leczenie i monitorowanie chorych a dodatkowo przekłada się na standaryzację i optymalizację kosztów opieki. Zgodnie z wytycznymi ESC, ostrą zatorowość płucną dzieli się na: postać z wysokim ryzykiem zgonu (przebiegającą z objawami wstrząsu lub przedłużonej hipotensji) oraz postać z niewysokim ryzykiem zgonu. W obrębie postaci z niewysokim ryzykiem zgonu wyróżniamy grupy pośredniego i niskiego ryzyka. Dodatkowo grupa pośredniego ryzyka została podzielona na podgrupy pośredniego-wysokiego i pośredniego-niskiego ryzyka. W pierwszej z podgrup stwierdzane są cechy dysfunkcji prawej komory, zarówno w badaniach obrazowych, jak i laboratoryjnych (troponiny sercowe, peptyd natriuretyczny typu B/NT-proBNP). W podgrupie pośredniego-niskiego ryzyka pośrednie objawy przeciążenia prawej komory serca obserwuje się tylko w jednym z powyższych badań. Z kolei do grupy niskiego ryzyka kwalifikowane są przypadki, w których nie stwierdzono cech uszkodzenia prawej komory w żadnym z badań diagnostycznych a wartość punktacji w skali sPESI wynosi 0. Kolejnym zagadnieniem, jest zwrócenie uwagi na powszechnie stosowane rejestracje elektrokardiograficzne zwłaszcza w początkowej fazie ostrej zatorowości płucnej. Pomimo rutynowego i obligatoryjnego wykorzystania różnych form monitorowania elektrokardiograficznego (12 odprowadzeniowe EKG z oceną odprowadzeń

przedsercowych prawokomorowych V3R-V6R, rejestracje EKG metodą Holtera z oceną autonomicznego układu nerwowego) w przebiegu leczenia chorych z ostrą zatorowością płucną, temat ten nie został szeroko omówiony ani w wytycznych postępowania diagnostycznego ani ocenie rokowania w tej grupie chorych. W kontekście tych danych niezwykle ważne byłoby określenie znaczenia różnych form rejestracji elektrokardiograficznej wraz z oceną autonomicznego układu nerwowego jako dodatkowych narzędzi w diagnostyce oraz ocenie rokowania pacjentów z ostrą zatorowością płucną w odniesieniu do klasycznie stosowanych metod. W dostępnej literaturze nie ma zdefiniowanych zasad kompleksowej użyteczności klinicznej parametrów elektrokardiograficznych w tej populacji chorych.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Moniki Lisickiej dotyczy zatem tematu aktualnego i odnosi się do nowatorskiego zagadnienia kompleksowej diagnostyki elektrokardiograficznej z oceną parametrów autonomicznego układu nerwowego u chorych z ostrą zatorowością płucną będących w kręgu zainteresowań współczesnych badaczy. Podjęty przez Doktorantkę temat jest niezwykle istotny gdyż zarówno ostra zatorowość płucna jak i dodanie do stratyfikacji ryzyka w tej grupie chorych powszechnie dostępnych narzędzi jakimi niewątpliwie są rejestracje elektrokardiograficzne stanowi istotne uzupełnienie aktualnych doniesień.

A w kontekście zwiększenia zachorowalności na zatorowość płucną zagadnienie to oprócz wymiaru medycznego i społecznego ma także wymiar ekonomiczny we współczesnym świecie.

Omówienie rozprawy doktorskiej

Rozprawa doktorska opiera się na czterech ściśle powiązanych tematycznie publikacjach: dwóch oryginalnych i dwóch poglądowych, jedna z prac oryginalnych ukazała się w renomowanym, impaktowanym czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym, kolejne trzy prace ukazały się w czasopiśmie z punktacją Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego:

1. **Lisicka M.**, Radochońska J., Bienias P. Zaburzenia rytmu i funkcji układu autonomicznego w przebiegu ostrych i przewlekłych chorób z zajęciem prawej komory serca.

Folia Cardiologica 2019;14(5):445-455. DOI: 10.5603/FC.2019.0101

(IF = 0, punktacja MNiSW: 40);

2. Radochońska J., **Lisicka M.**, Bienias P. Zastosowanie elektrokardiografii w ostrych i przewlekłych chorobach z zajęciem prawej komory serca.
Folia Cardiologica 2019;14(6):572-582. DOI: 10.5603/FC.a2019.0089
(IF = 0, punktacja MNiSW: 40);
3. **Lisicka M.**, Skowrońska M., Karolak B., Wójcik J., Pruszczyk P., Bienias P.
Heart rate variability impairment is associated with right ventricular overload and early mortality risk in patients with acute pulmonary embolism.
Journal of Clinical Medicine 2023;12(3):753. DOI: 10.3390/jcm12030753
(IF= 3,0, punktacja MNiSW: 140);
4. **Lisicka M.**, Cader T., Skowrońska M., Karolak B., Pruszczyk P., Bienias P.
The role of short- and long-term electrocardiography in the additional assessment of severity and prognosis in patients with non-high risk acute pulmonary embolism.
Folia Cardiologica 2024;19:177-187. DOI: 10.5603/fc.98566
(IF = 0, punktacja MNiSW: 40).

Łączna punktacja cyklu prac to IF - 3; MNiSW - 260 punktów.

Warto podkreślić, że Doktorantka jest pierwszą Autorką trzech artykułów (dwóch prac oryginalnych i jednej pogładowej) oraz drugą Autorką jednej pracy pogładowej co jednoznacznie wskazuje na Jej wiodący wkład w ich powstanie.

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych ma układ typowy dla pracy opartej na opublikowanych artykułach.

Tytuł pracy jest zgodny z treścią rozprawy.

Wstęp stanowi bardzo dobre wprowadzenie do poruszanych w kolejnych publikacjach zagadnień. Doktorantka przeanalizowała istotne dla podjętego tematu zagadnienia w stosownie zredagowanych podrozdziałach:

1. Ostra zatorowość płucna – epidemiologia i społeczny wymiar choroby
2. Ostra zatorowość płucna – patofizjologia i obraz kliniczny
3. Ostra zatorowość płucna - diagnostyka
4. Ostra zatorowość płucna – ocena ryzyka wczesnego zgonu
5. Rola rejestracji elektrokardiograficznej z uwzględnieniem funkcji układu autonomicznego serca w diagnostyce i wstępnej ocenie rokowania u pacjentów z ostrą zatorowością płucną

6. Uzasadnienie wyboru tematu pracy i połączenia przedstawionych publikacji

Autorka trafnie podsumowała obecny stan wiedzy w omawianym temacie, zdefiniowała hipotezę, na której oparto koncepcję kolejnych publikacji i uzasadniła podjęcie określonych w celach pracy szczegółowych kierunków badań.

Cele i hipotezy badawcze pracy doktorskiej powiązane są z celami dwóch publikacji oryginalnych oraz tematyką dwóch publikacji poglądowych wchodzących w skład cyklu.

Celem pracy doktorskiej jest określenie znaczenia szczegółowej analizy krótko- i długoterminowego zapisu elektrokardiograficznego jako metod wspierających rutynową diagnostykę i ocenę ryzyka wczesnego zgonu u pacjentów ze świeżo zdiagnozowaną ostrą zatorowością płucną, w odniesieniu do rutynowo stosowanych metod. W związku z tym Doktorantka sformułowała następujące hipotezy badawcze:

1. U pacjentów z ostrą zatorowością płucną pośredniego ryzyka w porównaniu do pacjentów niskiego ryzyka zgonu istotnie częściej występują charakterystyczne nieprawidłowości w standardowym zapisie elektrokardiograficznym wskazujące na ostre przeciążenie i/lub niedokrwienie prawej komory serca.
2. U pacjentów z ostrą zatorowością płucną niskiego ryzyka w porównaniu do pacjentów z ostrą zatorowością pośredniego ryzyka zgonu istotnie częściej nie stwierdza się jakichkolwiek znamiennych nieprawidłowości w standardowym elektrokardiogramie
3. U pacjentów z ostrą zatorowością płucną niewysokiego ryzyka zgonu występuje istotny związek między stopniem przeciążenia prawej komory, a nasileniem upośledzenia funkcji układu autonomicznego serca, przy czym nasilenie zaburzeń funkcji układu autonomicznego serca jest większe w grupie pacjentów z ostrą zatorowością płucną pośredniego ryzyka w stosunku do pacjentów niskiego ryzyka zgonu.
4. Rejestracja i monitorowanie elektrokardiograficzne mogą odgrywać pomocniczą rolę w diagnostyce i ocenie ryzyka wczesnego zgonu u pacjentów z ostrą zatorowością płucną niewysokiego ryzyka.

Omówienie poszczególnych publikacji ujętych w cykl prac

Pierwsza praca pt. „Zaburzenia rytmu i funkcji układu autonomicznego w przebiegu ostrych i przewlekłych chorób z zajęciem prawej komory serca.” stanowi obszerny i wnikliwy przegląd wiedzy na temat chorób przebiegających z zajęciem prawego serca z podkreśleniem różnic patofizjologicznych, przebiegu klinicznego oraz powikłań w porównaniu do innych schorzeń. Doktorantka opisała szczegółowo wpływ poszczególnych jednostek chorobowych z zajęciem prawego serca na autonomiczny układ nerwowy oraz związek z występowaniem zaburzeń rytmu serca. W sposób bardzo kompetentny opisała różnice w częstości występowania różnych form nadkomorowych i komorowych zaburzeń rytmu serca w przebiegu chorób z zajęciem prawej komory serca. W obszernym podrozdziale dotyczącym ostrej zatorowości płucnej Doktorantka zwróciła uwagę na brak w piśmiennictwie światowym badań, w których w sposób nieinwazyjny oceniono by funkcję układu autonomicznego serca u chorych z ostrą zatorowością płucną w oparciu o HRV lub HRT. W przedstawionej pracy poglądowej Doktorantka wykazała się szeroką znajomością tematu i wyczerpująco przedstawiła różne aspekty chorób przebiegających z zajęciem prawej komory serca z uwzględnieniem funkcji autonomicznego układu nerwowego i wpisanych w przebieg tych chorób różnych form zaburzeń rytmu. Zwróciła również uwagę, że ze względu na brak specyficznych zaleceń dotyczących leczenia zaburzeń rytmu serca wnikających ostrą zatorowość płucną stosuje się schematy postępowania antyarytmicznego właściwe dla populacji ogólnej a leczenie przyczynowe ma w tej sytuacji znaczenie nadrzędne.

Druga praca pt. „Zastosowanie elektrokardiografii w ostrych i przewlekłych chorobach z zajęciem prawej komory serca” przedstawia najważniejsze choroby z zajęciem prawej komory oraz towarzyszące im najczęstsze nieprawidłowości elektrokardiograficzne. W podrozdziale poświęconym ostrej zatorowości płucnej Doktorantka wraz z Współautorami szczegółowo opisała zmiany elektrokardiograficzne w tej jednostce chorobowej. Zwracając także uwagę na ich znaczenie w ocenie przebiegu klinicznego. I tak, obniżenie odcinka ST w

odprowadzeniach V4-V6, uniesienie odcinka ST w odprowadzeniu avR, uniesienie odcinka ST w odprowadzeniu V1 występują istotnie częściej w przypadku ostrej zatorowości płucnej wysokiego niż w przypadku niewysokiego ryzyka. Dodatkowo obecność uniesienia ST w odprowadzeniu avR zwiększa istotnie liczbę powikłań w trakcie hospitalizacji oraz śmiertelność ogólną. Liczba odprowadzeń z ujemnymi załamkami T, obecność RBBB oraz uniesienie odcinka ST w odprowadzeniach V1 i avR stanowią niezależne czynniki prognostyczne wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych w trakcie hospitalizacji. Natomiast niezależnymi predyktorami zgonu wewnątrzzpitalnego okazały się: suma amplitudy ujemnych załameków T, liczba odprowadzeń z ujemnymi załamkami T oraz uniesienie ST w odprowadzeniu V1. Niekorzystny przebieg kliniczny ostrej zatorowości płucnej związany jest także z obecnością załamka Q w odprowadzeniu V1. Ponadto Doktorantka zwróciła uwagę na inne nieprawidłowości elektrokardiograficzne w przebiegu ostrej zatorowości płucnej takie jak: fragmentacja zespołu QRS, wydłużenie skorygowanego odstępu QT w odprowadzeniu V1 i dyspersję QT w odprowadzeniach V1-V6 oraz wartość rejestracji elektrokardiograficznych odprowadzeń prawokomorowych V3R-V6R. W przedstawionej pracy poglądowej Doktorantka i Współautorzy bardzo kompleksowo i wyczerpująco przedstawili zagadnienia elektrokardiograficzne w przebiegu nie tylko ostrej zatorowości płucnej ale także nadciśnienia płucnego, zawału prawej komory i arytmogennej kardiomiopatii prawej komory. Przedstawiając wiele dowodów z piśmiennictwa wskazali na fakty, że analiza standardowego EKG oraz zapisu z odprowadzeń prawokomorowych V3R-V6R może mieć istotne znaczenie w diagnostyce jak i ocenie rokowania w tej grupie chorych. Pamiętając jednak, że w przypadku chorób z dominującym zajęciem prawej komory badanie EKG cechuje się niedostateczną czułością i swoistością by mogło być pojedynczym narzędziem diagnostycznym.

Trzecia praca pt. *„Heart Rate Variability Impairment Is Associated with Right Ventricular Overload and Early Mortality Risk in Patients with Acute Pulmonary Embolism”* miała na celu ocenę związku między parametrami zmienności rytmu serca (HRV) analizowanymi w 24h monitorowaniu EKG metodą Holtera a parametrami echokardiograficznymi i laboratoryjnymi, mającymi ugruntowaną pozycję w ocenie rokowania w ostrej zatorowości płucnej, wraz z ich analizą w aspekcie stratyfikacji ryzyka w ostrej zatorowości płucnej według ESC.

Przeprowadzono prospektywne, jednoośrodkowe, przekrojowe badanie obserwacyjne, trwające 10 lat. Grupa badana składała się ze 166 pacjentów (przyjętych kolejno do kliniki) z potwierdzoną ostrą zatorowością płucną. Stu trzydziestu chorych (80%) zostało przydzielonych do podgrupy ryzyka pośredniego, 32 chorych (20%) do podgrupy ryzyka niskiego, tylko czterech chorych (0,02%) zakwalifikowano do podgrupy wysokiego ryzyka. Finalnie do analizy włączono 162 chorych gdyż pacjenci z podgrupy wysokiego ryzyka klinicznego zostali wykluczeni z dalszej analizy statystycznej z powodu małej liczebności próby.

Wykorzystane w pracy metody analizy statystycznej są prawidłowo dobrane. Zastosowanie tych metod pozwoliło na uzyskanie wyników, które Doktorantka przedstawiła w sposób przejrzysty i szczegółowy w odnośnym rozdziale uwzględniając imponującą liczbę analiz ujętych w trzech tabelach i jednej rycinie. Zdefiniowane grupy różniły się w analizie wstępnej pod względem indeksu masy ciała (BMI), poziomu NT-proBNP; parametrów echokardiograficznych: wymiaru prawej komory (RVD), żyły głównej dolnej (IVC), amplitudy ruchu pierścienia trójdzielnego (TAPSE), maksymalnego gradientu niedomykalności trójdzielnej (TRPG), czasu akceleracji przez zastawkę tętnicy płucnej (AcT); parametrów HRV: RMSSD, pNN50. Zgodnie z oczekiwaniami, ze względu na przeciążenie prawej komory, poziom NT-proBNP był istotnie wyższy w przypadku podgrupy o pośrednim ryzyku. Z tego samego powodu parametry echokardiograficzne związane z upośledzoną funkcją prawej komory były gorsze w tej grupie pacjentów w porównaniu z populacją o niskim ryzyku. Podczas 48-godzinnej obserwacji nie odnotowano zgonów ani innych istotnych powikłań. Obserwowano korelację pomiędzy średnią częstotliwością rytmu serca w 24h monitorowaniu EKG metodą Holtera a NT-proBNP;

Wykazano również wiele istotnych korelacji pomiędzy HRV a parametrami echokardiograficznymi opisującymi funkcję RV, co istotne, większość parametrów HRV wykazała odwrotną korelację ze stężeniem NT-proBNP. Dodatkowo w przeprowadzonej analizie jednoczynnikowej wykazano związek parametrów echokardiograficznych TRPG, RVSP, TAPSE, IVC, AcT oraz NT-proBNP z wartościami SDNN. Jednak w analizie wieloczynnikowej tylko wymiar IVC i poziom NT-proBNP pozostały istotne statystycznie.

W obszernej dyskusji Doktorantka wnikliwie przeanalizowała uzyskane wyniki w świetle dostępnej literatury (24 pozycji piśmiennictwa). O dojrzałości badawczej

Doktorantki świadczy zamieszczenie sekcji o ograniczeniach pracy, w której między innymi ujęła brak analizy częstotliwościowej HRV, poziomu troponin czy oceny wpływu schorzeń współistniejących i leczenia na uzyskane wyniki. Doktorantka wykazała się głęboką znajomością tematu i zdolnością krytycznej oceny własnych wyników w kontekście już opublikowanych danych.

Pozwoliło to na sformułowanie stwierdzenia, o wykazaniu istotnego związku pomiędzy parametrami analizy czasowej HRV a parametrami biochemicznymi i echokardiograficznymi przeciążenia prawej komory. Co więcej, niektóre parametry HRV były powiązane z kliniczną klasyfikacją ryzyka ostrej zatorowości płucnej, różniąc się znacząco pomiędzy podgrupami o pośrednim i niskim ryzyku wczesnego zgonu, zdefiniowanymi przez ESC. Wykazano, że w grupie chorych z ostrą zatorowością płucną z niewysokim ryzykiem zgonu obserwuje się narastającą dysfunkcję autonomicznego układu nerwowego serca wraz z nasileniem wykładników przeciążenia prawej komory, zarówno echokardiograficznych jak i biochemicznych. W grupie pacjentów pośredniego ryzyka z ostrą zatorowością płucną w porównaniu z grupą niskiego ryzyka stwierdzono istotnie niższe wartości parametrów analizy czasowej HRV takich jak RMSSD i pNN50 oraz na granicy istotności statystycznej wartości SDNN.

Doktorantka wskazała również na potrzebę prowadzenia dalszych badań w celu ustalenia znaczenia klinicznego i standaryzacji analizy HRV u pacjentów z ostrą zatorowością płucną.

W czwartej pracy pt. „The Role of Short- and Long-term Electrocardiography in the Additional Assessment of Severity and Prognosis in Patients with Non-high Risk Acute Pulmonary Embolism” Doktorantka kontynuowała podjęty temat w populacji chorych z ostrą zatorowością płucną z pośrednim i niskim ryzykiem.

Celem pracy była ocena przydatności krótko i długoterminowej rejestracji elektrokardiograficznej z analizą HRV w ocenie stanu klinicznego i rokowania u chorych z ostrą zatorowością płucną. Prowadzono prospektywne, jednośrodkowe, przekrojowe badanie obserwacyjne trwające 9 lat. W pierwszej/drugiej dobie od przyjęcia, pacjenci oprócz badania podmiotowego i przedmiotowego mieli wykonane oznaczenia NT-proBNP, poziom troponin, badanie echokardiograficzne (parametry RV, AcT, TAPSE, RVSP, IVC), 12-odprowadzeniowe EKG, 24h monitorowanie EKG metodą Holtera z analizą czasową HRV (SDNN, SDANN, RMSSD, triangular index).

W badaniu elektrokardiograficznym skoncentrowano się na ocenie cech przeciążenia prawej komory (tachykardii $>100\text{bpm}$; odchyleniu osi elektrycznej w prawo; wzorcom: qR w odprowadzeniu V1, S1Q3T3 i S1S2S3; notches załamka S w odprowadzeniach V1-V4, uniesieniu odcinka ST w odprowadzeniu avR i/lub V1 oraz obecności arytmii nadkomorowej).

Analizą objęto 197 pacjentów, których podzielono na 3 grupy: niskiego ryzyka (59pts 30%), pośredniego-wysokiego (72pts, 36%) i pośredniego-niskiego ryzyka (66pts, 34%).

Zastosowane w pracy metody analizy statystycznej są odpowiednio dobrane i pozwoliły na uzyskanie rzetelnych wyników. Doktorantka przedstawiła rezultaty w optymalny sposób w odnośnym rozdziale prezentując je także na trzech rycinach i w czterech tabelach co znacznie podnosi walory pracy.

W ramach przeprowadzonej analizy zmiennych 12-oprowadzeniowego EKG wykazano istotne różnice między grupami ryzyka w przypadku następujących parametrów: wzorców S1Q3T3 ($p = 0,02$), amplitudy odprowadzeń kończynowych $< 5\text{ mm}$ ($p = 0,02$), ujemnych załamek T w odprowadzeniach V1-V4 ($p = 0,0002$), obniżenia odcinka ST w odprowadzeniach V1-V4 ($p = 0,04$), obecności arytmii nadkomorowej w EKG ($p = 0,01$), a także dla EKG bez żadnych nieprawidłowości ($p = 0,0005$).

Analiza 24h monitorowania EKG metodą holtera wykazała istotne różnice w występowaniu arytmii komorowej i nadkomorowej między grupami ryzyka (odpowiednio $p = 0,03$ i $p = 0,02$). Niemniej jednak nie zaobserwowano istotnych różnic w występowaniu ns-VT i SVT/PAF/PAFI. W analizie HRV odnotowano różnice statystyczne między trzema badanymi grupami dla wszystkich parametrów, z wyjątkiem RMSSD. Dodatkowo odnotowano korelację między parametrami echokardiograficznymi, poziomami NT-proBNP i wynikami 24-godzinnego monitorowania Holtera, w tym dla wskaźników HRV.

Przedstawione wyniki wskazują na użyteczność oceny parametrów elektrokardiograficznych w stratyfikacji ryzyka pacjentów z ostrą zatorowością płucną. Mogą zatem stać się przesłanką, aby były uwzględniane w nowych kalkulatorach ryzyka.

W bardzo dobrze poprowadzonej dyskusji Doktorantka szczegółowo przeanalizowała i porównała uzyskane wyniki z danymi z piśmiennictwa (20 pozycji). Doktorantka wykazała się bardzo dobrą znajomością zagadnień i zdolnością krytycznej analizy

własnych rezultatów w kontekście dostępnej literatury co jest dowodem szerokiej wiedzy w obszarze tematycznym rozprawy.

O dojrzałości badawczej Autorki świadczy również umieszczenie w publikacji sekcji „Study Limitation”, w których Doktorantka między innymi odniosła się do ograniczenia obserwacji tylko do czasu hospitalizacji chorych bez przedłużonego okresu obserwacji, jako kolejne ograniczenie wskazała brak możliwości uwzględnienia wartości stężenia troponiny sercowej (ze względu na zmiany na przestrzeni lat w technice pomiaru laboratoryjnego), dlatego każdego pacjenta z co najmniej jednym podwyższonym poziomem cTnT lub cTnI, traktowano jako mającego nieprawidłowy poziom troponiny; ponadto z uwagi na ograniczenia organizacyjne, możliwe było, że nie wszyscy kolejni pacjenci z ostrą zatorowością płucną zostali uwzględnieni w badaniu co mogło być jednym z powodów braku zgonów w badanej populacji (np. trudność w pozyskaniu świadomej zgody od chorych w cięższym stanie).

Podsumowując badanie wykazało znacznie rzadsze występowanie EKG bez żadnych nieprawidłowości u pacjentów z ostrą zatorowością płucną o pośrednim ryzyku, zwłaszcza u osób z kategorii ryzyka pośredniego-wysokiego. Ponadto istnieją przesłanki, że 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera z analizą HRV może być dodatkowym i potencjalnie ważnym narzędziem w ocenie rokowania u pacjentów z ostrą zatorowością płucną, a w badanej populacji funkcja autonomicznego układu nerwowego pogarszała się wraz z pogarszaniem się stanu klinicznego.

Przedstawiona przez Doktorantkę publikacja jest głosem w dyskusji i wskazuje na potrzebę dalszej oceny krótko- i długoterminowych badań elektrokardiograficznych u chorych z ostrą zatorowością płucną, w celu opracowania standardowych procedur i ustalenia ich znaczenia klinicznego.

Wnioski

Doktorantka zakończyła dysertację następującymi wnioskami, które są wynikiem przeprowadzonych analiz w omawianych pracach

1. U pacjentów z ostrą zatorowością płucną pośredniego-wysokiego ryzyka w stosunku do chorych niskiego ryzyka zgonu istotnie częściej stwierdzono występowanie charakterystycznych i wskazujących na ostre przeciążenie i/lub niedokrwienie prawej komory serca nieprawidłowości w standardowym zapisie EKG, takich jak: obecność zespołów S1Q3T3, zmniejszenie woltażu zespołów

QRS w odprowadzeniach kończynowych < 5mm, odwrócone załamki T w odprowadzeniach V1-V4 i obniżenia odcinków ST w odprowadzeniach V4-V6.

2. U pacjentów z ostrą zatorowością płucną niskiego ryzyka w porównaniu do pacjentów z ostrą zatorowością pośredniego-niskiego oraz pośredniego-wysokiego ryzyka zgonu stwierdzono istotnie częstsze występowanie standardowego EKG bez jakichkolwiek znamienych nieprawidłowości
3. U pacjentów z ostrą zatorowością płucną niezależnie od określonego ryzyka zgonu stwierdzono istotny związek między stopniem przeciążenia prawej komory serca a nasileniem dysfunkcji układu autonomicznego serca. Wykazano również, że u pacjentów z ostrą zatorowością płucną pośredniego-niskiego oraz pośredniego-wysokiego ryzyka w stosunku do pacjentów niskiego ryzyka zgonu występują bardziej nasilone zaburzenia funkcji układu autonomicznego serca, czego jednym z przejawów są istotnie niższe wartości SDNN w tych grupach chorych.
4. Znaczenie rejestracji elektrokardiograficznej krótko- i długoterminowej w diagnostyce i ocenie ryzyka wczesnego zgonu u pacjentów z ostrą zatorowością płucną niewysokiego ryzyka wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

Powyższe wnioski są zasadne, rzeczowe, wynikają z uzyskanych wyników i odpowiadają postawionym celom i hipotezom badawczym. Dysertacja obejmuje cykl czterech prac stanowiących logiczną całość i źródło cennych, unikalnych informacji o badanych zjawiskach, czego najlepszym dowodem jest ich opublikowanie w recenzowanych czasopismach z punktami MNiSzW oraz jednej pracy w czasopiśmie z wysokim wskaźnikiem wpływu co pozwala na obiektywne uznanie zrealizowania celów jakie postawiła sobie Doktorantka. Nie mam istotnych uwag co do przedstawionej mi dysertacji.

Pytania i uwagi

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską lek. Moniki Lisickiej nasuwają mi się następujące pytania i uwagi, wynikające przede wszystkim z zainteresowania podjętym tematem:

Do publikacji trzeciej i czwartej mam następujące uwagi.

1. W przypadku analizy HRV (uwzględniającej całodobową analizę czasową) warto w kryteriach wykluczenia ująć chorych z utrwalonymi arytmiami

(migotaniem/trzepotaniem przedsionków oraz liczną arytmia zarówno nad jak i komorową) oraz zdefiniować jaka ilość arytmii/dobę byłaby dyskwalifikująca w ocenie HRV. W trzeciej pracy w badanej populacji 47 chorych miało zarejestrowaną arytmie nadkomorową a 9 arytmie komorową w 24h rejestracji EKG metodą Holtera.

W czwartej pracy, w analizie 24h monitorowania EKG metodą Holtera 7 chorych miało rytm wiodący inny niż zatokowy, warto podać jaki był to rytm zważywszy, że 4 chorych należało do podgrupy niskiego ryzyka.

Także w czwartej pracy w analizie 12-odprowadzeniowego EKG, 5 chorych miało rytm inny niż zatokowy, warto podać jaki był to rytm zwłaszcza, że w tej samej Tabeli odnotowano, że 10 chorych miało nadkomorowe zaburzenia rytmu.

2. Druga sugestia zarówno w pracy trzeciej jak i czwartej odnosi się do charakterystyki wstępnej badanej grupy, gdzie z uwagi na analizę HRV należałoby przedstawić schorzenia współistniejące w tym cukrzycę oraz leczenie zarówno w fazie ostrej jak i przed wystąpieniem ostrej zatorowości płucnej.

3. W pracy czwartej, poszerzenie rejestracji 12-odprowadzeniowego EKG o odprowadzenia prawokomorowe V3R-V6R byłoby interesujące i wnioskoby istotną wartość z uwagi na ograniczone wyniki badań w tym przedmiocie

4. W pracy czwartej także warto byłoby ocenić fragmentację zespołu QRS oraz skorygowany odstęp QT i jego dyspersję w odprowadzeniach V1-V6

5. Stosowanie terminu „non-sustained SVT” nie ma jeszcze ugruntowanej pozycji gdyż jest można by rzec pewną ekstrapolacją zdefiniowanego i powszechnie uznanego w standardach „non-sustained VT” .

6. Dane z literatury dotyczące HRV wskazują na możliwość oznaczania zarówno analizy czasowej jak i częstotliwościowej. Analiza częstotliwościowa zwłaszcza w nocy jest preferowana u chorych z zaburzeniami rytmu, gdyż można wybrać fragmenty rejestracji EKG umożliwiające wiarygodną analizę parametrów. Do analiz w pracy 3 i 4 wybrano jednak całodobową analizę czasową. Jakie przesłanki zaważyły na tym wyborze?

7. Odnotowano drobne błędy gramatyczne i stylistyczne: np. strona 67 „Nierzadkie są sytuacje, gdy oznaczono wyjściowo w innym ośrodku troponina T lub I była...” lepiej brzmi „ Nierzadkie są sytuacje gdy oznaczona wyjściowo w innym ośrodku troponina...”

Podsumowanie recenzji

Przedstawiona mi do recenzji praca stanowi oryginalne i wartościowe dokonanie Doktorantki oraz świadczy o bardzo dobrym opanowaniu warsztatu pracy naukowej jak i wyborze tematyki. Praca badawcza wnosi nowe poznawcze i praktyczne przesłania kliniczne. Rozprawa przygotowana jest starannie, temat, który podjęła Doktorantka w swojej dysertacji jest szczególnie interesujący i na czasie wobec nowych możliwości stratyfikacji ryzyka u chorych z ostrą zatorowością płucną na podstawie diagnostyki laboratoryjnej, obrazowej oraz krótko i długoterminowych rejestracji elektrokardiograficznych z uwzględnieniem zmienności rytmu serca. Wyniki badań doprowadziły do sformułowania wniosków zgodnych z celami pracy i będących istotnym przyczynkiem do wzbogacenia aktualnej wiedzy na ten temat.

Należy podkreślić, że powyższa dysertacja powstała na podstawie cyklu monotematycznych artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych z IF - 3 i wysokiej punktacji MNiSW - 260.

Wnioski końcowe

Rozprawę doktorską lek. Moniki Lisickiej oceniam bardzo pozytywnie. Doktorantka wykazała przygotowanie do planowanych badań naukowych, analizy ich wyników i właściwego wnioskowania. Otrzymane wyniki mają unikalną wartość naukową i kliniczną

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. Moniki Lisickiej spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). Niniejszym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Moniki Lisickiej do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Równocześnie uwzględniając wysoką wartość kliniczną cyklu prac i rozprawy, jak również ich dojrzałość naukową, wnioskuję o nagrodzenie rozprawy wyróżnieniem.

Prof. dr hab. n. med. Ewa Piotrowicz