



Akceptuję

*[Handwritten signature]*

UCZELNIA MEDYCZNA  
im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Pałac Lubomirskich  
00-136 Warszawa, Plac Żelaznej Bramy 10  
tel. sekr. (+48) 22 703 43 86

REKTOR: *prof. dr hab. n.med. Krzysztof J. Filipiak, FESC*

*prof. dr hab. n. med. dr h.c. Krzysztof J. Filipiak, FESC*  
Instytut Nauk Klinicznych UM MSC  
Warszawa

Warszawa, 1 sierpnia 2023 roku

### **Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Ewy Wojciechowskiej**

Rozprawa doktorska lek. Ewy Wojciechowskiej p.t. „**Ocena przydatności 24-godzinnego pomiaru ciśnienia tętniczego w terapii hipotensyjnej u kobiet w ciąży ze stanem przedrzucawkowym i rzucawką w wywiadzie**” zrealizowana została pod kierunkiem dra hab. med. Jacka Lewandowskiego, kierującego obecnie Katedrą i Kliniką Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (WUM) – od czasu swojego powstania, referencyjnego polskiego ośrodka hipertensjologii. Co ważne, promotorem pomocniczym, a na co dzień opiekunem klinicznym i szefem szpitalnym Doktorantki jest były pracownik tego ośrodka, ordynator kilku oddziałów klinicznych, dr n. med. Piotr Gryglas, Osoba o wyjątkowym doświadczeniu klinicznym i autorytecie w zakresie terapii nadciśnienia tętniczego w ciąży w tej części Polski. Już ta wstępna konkluzja pozytywnie nastawia mnie co do dalszej recenzji.

Tytuł rozprawy dobrze odzwierciedla podjętą tematykę, a nowoczesna forma doktoratu – dzisiaj na szczęście coraz częstsza, a więc złożenie prac do cyklu – to *de facto* znaczne ułatwienie dla recenzenta i potrzeba tylko formalnej oceny, bowiem prezentowane prace przeszły już recenzje wydawnicze. W trzech włączonych do cyklu publikacjach, Doktorantka jest pierwszym autorem, zarówno w przypadku pracy oryginalnej opublikowanej na łamach wysokoimpaktowanego *Journal of Clinical Medicine* (IF 4,964), które w bieżącym roku przekroczy już wartość 5,0, jak i mniej

*[Handwritten signature]*

impaktowanej *Kardiologii Polskiej* (IF 3,71). Do tych ważnych prac dołożona jest praca poglądowa Doktorantki i Promotora, która mogłaby stanowić omówienie prac oryginalnych i ma dużą wartość dydaktyczną. Z przyzwoitości nie analizuję tzw. punktacji MNSiW i mam nadzieję, że postępują tak również inni recenzenci, do czasu usunięcia narosłych od kilku lat w tym obszarze w Polsce patologii. Podsumowując, skumulowany IF obu prac oryginalnych wynosi 8,674 i wszystkie prace w cyklu spełniają wymogi formalne, co do przedstawienia jako dysertacji doktorskiej (porównaj kopie oświadczeń współautorów).

Współczesna medycyna, po okresie wąskich specjalizacji i wykształcenia takich dziedzin internistycznych jak hipertensjologia, wraca coraz częściej do integracji czy „przerzucania mostów” pomiędzy dziedzinami, tworząc takie obszary zainteresowań jak: kardiodiabetologia, kardionefrologii czy kardioginekologia, zajmująca się opieką kardiologiczną nad pacjentką w ciąży. Oceniana dysertacja doktorska leży zatem gdzieś w obszarze pomiędzy tak zdefiniowaną kardioginekologią a hipertensjologią. To ważna kontestacja na początku mojej recenzji, bowiem oba te obszary regulowane są zarówno wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego - PTNT [Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A, et al. *Wytyczne diagnostyki i leczenia nadciśnienia tętniczego Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego 2019. Nadciśnienie tętnicze 2019*], jak i specjalnym dokumentem poświęconym zagadnieniu nadciśnienia tętniczego w ciąży [Prejbisz A, Dobrowolski P, Kosinski P, et al. *Management of hypertension in pregnancy: prevention, diagnosis, treatment and long-term prognosis. Kardiologia Polska 2019*]. Będąc współautorem pierwszego dokumentu, jak i recenzentem drugiego, pamiętam, jak wiele dyskusji dotyczyło właśnie obszaru diagnostyki i terapii nadciśnienia tętniczego w ciąży, jest to bowiem obszar o stosunkowo małym ładunku EBM (*evidence-based medicine*). Tak więc, już sam wybór tematu badań jest niezwykle trafny i aktualny.

Dostarczona mi do recenzji praca składa się z maszynopisu zawierającego wykaz skrótów, streszczenia w obu językach, wstęp, podsumowanie, założenia i cele pracy, opis materiału i metodyki, charakterystykę grupy oraz wyniki przedstawione w dwóch publikacjach włączonych do cyklu. Jasno sprecyzowano kryteria włączenia do badania (str. 25), dołączono (nie licząc pozycji piśmiennictwa w publikacjach), spis 43 pozycji piśmiennictwa potrzebnych do przeprowadzonej dyskusji i omówienia implikacji pracy, jak i kopię zgody komisji bioetycznej. Redakcja manuskryptu jest niezwykle staranna, chociaż zabrakło mi jednej informacji, o źródłach finansowania pracy, co przy

tej ilości wykonanych 24h ABPM nie jest zapewne sprawą błahą.

Dlaczego tematyka podjęta przez Doktorantkę jest tak aktualna? W Polsce ponad 11 milionów osób dorosłych cierpi na nadciśnienie tętnicze, ale gdyby zastosować amerykańskie normy nadciśnienia tętniczego (>130/80 mmHg) doliczymy się ich blisko 17 milionów. Jakie normy stosować będziemy w przyszłości nie wiadomo, aktualnie jesteśmy rok przed publikacją najważniejszych wytycznych dla praktykujących kardiologów – nowych wytycznych leczenia nadciśnienia tętniczego Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, które ogłoszone zostaną w 2024 roku w Londynie. Być może wniosą one również pewne nowości w zakresie leczenia nadciśnienia tętniczego w ciąży.

Obecnie uważa się, że nadciśnienie tętnicze występuje u około 10 % ciężarnych, przy czym częściej występuje nadciśnienie tętnicze przewlekłe niż wywołane ciążą. Jak zauważa Doktorantka w dysertacji, około 25% hospitalizacji ciężarnych spowodowane jest nadciśnieniem tętniczym. W związku z katastrofą demograficzną Polski, coraz późniejszym wiekiem ciążowym, aktualność tematu podjętego przez Doktorantkę będzie systematycznie wzrastać. Niestety głównym narzędziem rozpoznawania nadciśnienia tętniczego i jego kontroli u kobiet ciężarnych pozostaje gabinetowy pomiar ciśnienia tętniczego (OBPM), chociaż dokumenty PTNT zalecają, aby w tej grupie sięgać po pomiary ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego (ABPM).

Ogólnym celem przedstawianego w ramach pracy doktorskiej cyklu publikacji była ocena przydatności 24-godzinne go pomiaru ciśnienia tętniczego i jego porównanie z pomiarami gabinetowymi oraz domowymi (HBPM) u kobiet w ciąży ze stanem przedzucawkowym i rzucawką w wywiadach. Obydwa badania oryginalne ujęte w cyklu stanowią analizę danych zgromadzonych podczas obserwacji i leczenia 79 kobiet w ciąży z wywiadem lub obecnym nadciśnieniem tętniczym i udokumentowaną historią rzucawki i/lub stanu przedzucawkowego w poprzednich ciążach. Grupa nie wydaje się duża, ale gdy uwzględni się, że w okresie całej ciąży u każdej ciężarnej, co 5 tygodni i tuż przed rozwiązaniem (37 tygodni) wykonywano ABPM, szczególnie docenić należy wkład pracy Doktorantki i mozolność zbierania danych. Przed wizytą kobiety wykonywały pomiary domowe a w czasie wizyty wykonywano pomiar gabinetowy i analizowano wyniki ABPM. Wszystkie pomiary przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi wówczas zaleceniami europejskich towarzystw hipertensjologicznych i kardiologicznych (ESH/ESC). Dla uproszczenia

analizy ostatecznej ocenie poddano dane z 10, 25 i 37 tygodnia ciąży. Stosując leczenie hipotensyjne dążono do utrzymania wartości BP < 130/80 mm Hg w ABPM.

W pierwszym badaniu oryginalnym pierwszorzędownym punktem końcowym była zgodność wartości ciśnienia w pomiarach ABPM, OBPM i HBPM u kobiet w ciąży. Obserwacji poddano również przebieg ciąży zdefiniowany taki punktami obserwacji jak: niska masa urodzeniowa (< 2500 g), poród przedwczesny (przed 37 tygodniem) oraz punktacja w skali Apgar. Średni wiek kobiet był rzeczywiście wyższy od średniej rodzących w Polsce i wynosił  $34 \pm 4.7$  lat. We wszystkich kolejnych punktach pomiarowych (10, 25 i 37 tydzień ciąży) stwierdzono, że skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP) w ABPM z okresu dnia, nocy i całej doby było niższe od wartości SBP uzyskanych w HBPM i OBPM. Z kolei wartości rozkurczowego nadciśnienia tętniczego (DBP) w ABPM w okresie nocy i całej doby było niższe niż DBP w OBPM i HBPM, ale w okresie dnia nieistotnie wyższe aniżeli w HBPM i OBPM. W przeprowadzonej analizie metodą Blanda-Altmana najlepszą zgodność między metodami dla SBP zaobserwowano między dziennymi wartościami w ABPM a HBPM (średnia różnica -2.5 mmHg) a najgorszą między 24 h ABPM a OBPM (średnia różnica aż 10 mm Hg!). W przypadku DBP, najlepszą zgodność obserwowano pomiędzy dziennymi ABPM a HBPM a najgorszą pomiędzy 24h ABPM a OBPM.

Badane kobiety rodziły średnio w  $38 \pm 2,1$  tygodniu ciąży. Mediana masy urodzeniowej noworodka wyniosła 3300 g, a 5 noworodków (6,3%) miało niską masę urodzeniową (<2500 g) w tym jeden wynoszącą 955 g. Średnia punktacja w skali Apgar wyniosła 9,9 pkt. Przedstawione wyniki wnoszą bardzo dużo do praktycznego podejścia oceny stosowania HBPM, OBPM oraz ABPM i sugerują, że PTNT nie myli się postulując szerokie wykorzystanie 24-h ABPM u kobiet ciężarnych.

Celem drugiej włączonej do cyklu doktorskiego publikacji oryginalnej było określenie roli i znaczenia ABPM w odniesieniu do OBPM i HBPM u kobiet ciężarnych z ciążami wysokiego ryzyka w wywiadach. Ponieważ aktualny niedostatek EBM w tym obszarze wiedzy nie pozwala sformułować jednoznacznych zaleceń, często pomiary ABPM oraz HBPM traktowane są w algorytmach postępowania tworzonych przez różne grupy ekspertów wymiennie. Doktorantka w analizie u badanych z prawidłowymi wg zaleceń wartościami ciśnień tętniczych w HBPM i OBPM zaproponowała zatem stworzenie takiego modelu regresji logistycznej, który uwzględniał wartości SBP i DBP uzyskane z OBPM i HBPM jako czynniki predykcyjne w celu przewidywania nieprawidłowego wyniku ABPM. Podczas badania przeprowadzono 706 wizyt w

gabinecie z pomiarami ciśnień i ostatecznie przeanalizowano 640 (90,7%) kompletnych zestawów pomiarów ciśnień tętnicznych. Jeszcze raz zwracam uwagę na tytaniczną wręcz pracowitość Doktorantki.

Zgodnie z normami ciśnień tętnicznych dla konkretnych metod pomiaru, nieprawidłowe wartości w OBPM występowały w 37,3% przypadków, a w HBPM w 35,3% pomiarów, z kolei w ABPM aż w 55,9% pomiarów. Dobrze kontrolowane ciśnienia tętniczne, zarówno według metody OBPM, jak i HBPM stwierdzono w 391 (61,1%) zestawach pomiarów. Wśród nich były 142 (22,2%) pomiary wskazujące na wartości niekontrolowane według ABPM. Niekontrolowane ciśnienia tętniczne zarówno w OBPM, jak i HBPM występowały w 216 (33,8%) zestawach pomiarów, a 33 (5,2%) pomiarów spełniało kryteria niekontrolowanego ciśnienia tętnicznego w OBPM lub HBPM. U kobiet z niekontrolowanym ciśnieniem tętnicznym w OBPM, jak i HBPM, 191 (88,4%) miało niekontrolowane ciśnienia w ABPM. W 33 seriach pomiarów z niekontrolowanym OBPM lub HBPM 25 (75,8%) spełniało kryteria niekontrolowanego ciśnienia tętnicznego w ABPM. Metody te nie przystają zatem do siebie i czas już odnieść się do tego w nowych dokumentach towarzystw hipertensjologicznych.

Dużą oryginalność badań zaprezentowała Doktorantka w pomyśle konstrukcji modelu predykcyjnego złej kontroli ciśnień w ABPM. Spośród danych z dobrze kontrolowanymi wartościami ciśnienia tętnicznego zarówno w OBPM, jak i w HBPM wybrano model predykcji niekontrolowanego ABPM, który obejmował: OBPM SBP, OBPM DBP i HBPM DBP. Ilorazy szans dla przewidywania niekontrolowanego ABPM wynosiły odpowiednio 1,09 (95% CI: 1,01-1,17), 1,52 (95% CI: 1,25-1,85) i 0,86 (95% CI 0,72-1,02) dla wzrostu o 1 mmHg. Wykorzystując pozostałe 20% pomiarów BP obliczono dokładność wybranego modelu na 0,592. Wyniki te sugerują, że wysokie SBP i DBP w OBPM i niski DPB w HBPM zwiększają prawdopodobieństwo złej kontroli ciśnienia tętnicznego w ABPM. To bardzo interesujący wniosek, który mógłby służyć wskazaniu tych podgrup ciężarnych, u których szczególnie powinniśmy zaproponować metodę 24h ABPM.

Zaprezentowane przez Doktorantkę wyniki jednoznacznie wskazują, że dobra kontrola ciśnień tętnicznych w OBPM lub HBPM nie oznacza osiągnięcia kontrolowanego ciśnienia w ABPM. Nie powinna zatem „usypiać czujności” opiekującego się pacjentką kardiologa/internisty/hipertensjologa. ABPM powinien zatem stanowić standard w monitorowaniu ciśnienia tętnicznego u ciężarnych.

Wysoko oceniam projekt badania, jego wykonanie, zaprezentowanie wyników,

które weszły już do obiegu literaturowego i dlatego **wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM o wyróżnienie pracy**. Jako powody uzasadniające mój wniosek, wskazuję jeszcze raz:

- Rozległość wykonanych badań w bardzo słabo przebadanej pod tym względem populacji pacjentek,
- Aktualność zagadnienia nie tylko z powodu niekonkluzywnych dotąd wytycznych, ale alarmujących sytuacji w Polsce, kraju nie sprzyjającego kobietom ciężarnym,
- Dużą praktyczność przeprowadzonych badań, które wniosły określone korzyści zdrowotne zarówno dla grupy badanej, jak i potencjalnie dla przyszłych kobiet ciężarnych w Polsce

Włączone publikacje cyklu doktorskiego, jak wspomniałem, uznać można za wzorcowe. Omówienie publikacji cyklu składającego się na rozprawę doktorską jest poprawne, lapidarne, we właściwy sposób naświetla znaczenie podjętych badań, wspomniane wnioski wynikają z przeprowadzonych analiz i niewątpliwie mają charakter pionierski i oryginalny. Dane przedstawione w pracy pobudziły mnie jednak do dalszych rozważań, stąd też ciekawy byłbym poznania opinii Doktorantki – w trakcie publicznej obrony rozprawy – dotyczącej następujących kwestii:

- Gdyby – ze względów ekonomicznych – nie było możliwe w Polsce zaproponowanie pomiarów ABPM wszystkim kobietom ciężarnym potencjalnie jej potrzebujących, u kogo Doktorantka widziałaby jednak taką konieczność?
- Jak Doktorantka widziałaby w przyszłych wytycznych rekomendacje co do częstości wykonywania ABPM w różnych grupach ciężarnych?
- Które zapisy polskiego dokumentu kardioginekologicznego z 2019 roku, w świetle badań Doktorantki wymagają zmian lub bardziej jednoznacznego sformułowania?

Cieszę się, że będę mógł wysłuchać odpowiedzi na te pytania z ust Osoby, która swoją pracą doktorską awansuje do nielicznego kręgu polskich kardiologów i hipertensjologów zajmujących się tematyką nadciśnienia tętniczego w ciąży.



:

Nadmienię, bez związku z pracą, że Doktorantka jest już znana wśród warszawskich lekarzy rodzinnych jako świetny prelegent konferencyjny, a w konkurencyjnej uczelni kształcącej lekarzy (Uczelnia Łazarskiego w Warszawie) studenci niezwykle wysoko oceniają jej zdolności dydaktyczne w ramach zajęć z interny.

Nie mam żadnych uwag do przedstawionych danych, a zadane powyżej pytania służyć mają jedynie zaspokojeniu mojej ciekawości co do poglądów naukowych Doktorantki. Podsumowując moją ocenę przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej, stwierdzam we wniosku końcowym, że rozprawa doktorska lek. Ewy Wojciechowskiej p.t. „**Ocena przydatności 24-godzinnego pomiaru ciśnienia tętniczego w terapii hipotensyjnej u kobiet w ciąży ze stanem przedrzucawkowym i rzucawką w wywiadzie**” stanowi rzetelne, ważne i oryginalne badanie, a zatem składam przed Wysoką Radą Dyscypliny Nauk Medycznych WUM, wniosek o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu.

Oświadczam także, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z późn. zm., w tym z 2017 r., poz.1789, z późn. zm.), jak i w nowszych aktach prawnych, w tym: w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 roku (prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, Dz.U. z 30 sierpnia 2018 r. poz. 1668), Ustawie z dnia 21 kwietnia 2017 roku o zmianie ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym (Dz.U. z 28 kwietnia 2017 r, poz. 859) wraz z późn. zm. i obwieszczeniami w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy.

prof. dr hab. med. dr h.c. Krzysztof J. Filipiak, FESC

  
Prof. dr hab. n. med.  
**KRYSZTOF J. FILIPIAK**  
specjalista chorób wewnętrznych  
specjalista hipertensjolog  
farmakolog kliniczny  
**KARDIOLOG**  
9714796

ESTABLISHED 1887  
LIBRARY OF THE  
UNIVERSITY OF  
MICHIGAN  
ANN ARBOR, MICHIGAN  
48106-1000