

Prof. dr hab. med. Bożena Sobkowicz
Klinika Kardiologii
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A
15-276 Białystok

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lek. Rafała Mańczaka pt:

**„Szacowanie rokowniczych wskaźników hemodynamicznych za pomocą
badań nieinwazyjnych u pacjentów z nadciśnieniem płucnym”**

Rozprawa liczy 150 stron i zawiera typowy dla tego rodzaju opracowań układ rozdziałów: wstęp, hipoteza badawcza i cel pracy, materiał i metodykę, wyniki z ich omówieniem w formie dyskusji oraz wnioski. Praca zawiera także liczący 182 pozycje wykaz dobrze dobranej literatury. Pod względem redakcyjnym praca jest przygotowana bardzo starannie.

Rozprawę doktorską dr Rafała Mańczaka przeczytałam z wielką ciekawością. Autor podejmuje trudny temat zastąpienia parametrów hemodynamicznych uzyskanych podczas cewnikowania prawego serca algorytmami w skład których wchodziłyby wskaźniki pochodzące z badań nieinwazyjnych.

Jak chyba wszyscy, którzy zajmują się problematyką krążenia płucnego, wolałabym aby nasi chorzy mogli uniknąć cewnikowania prawego serca podejmowanego zarówno z przyczyn diagnostycznych jak i rokowniczych. Jest to badanie inwazyjne, a w niektórych grupach pacjentów (złożone wady wrodzone, Zespół Eisenmengera) może się wiązać z dużym ryzykiem powikłań oraz zgonu. Echokardiografia jest badaniem, które w sposób nieinwazyjny odzwierciedla funkcję i hemodynamikę serca. Niestety, szacowanie ciśnienia w tętnicy płucnej jest obarczone błędem, podobnie jak ocena rzutu i indeksu sercowego, którym dodatkowo brakuje powtarzalności. Mimo nieustających wysiłków badawczych nie ma powszechnie przyjętych echograficznych metod oceny ciśnienia późnorozkurczowego w lewej komorze, ciśnienie zaklinowania we włosniczkach płucnych ani oporu w łożysku płucnym. Cewnikowanie prawego serca jeszcze długo pozostanie złotym standardem u pacjentów z nadciśnieniem płucnym.

W zwięźle napisanym **wstępie**, podzielonym na pięć podrozdziałów, Autor rzeczowo omawia patofizjologię nadciśnienia płucnego, szczegółowo analizuje wskaźniki w ocenie rokowania u chorych z nadciśnieniem płucnym, ze szczególnym uwzględnieniem cewnikowania prawego serca oraz badania echokardiograficznego. Przeprowadza krytyczną analizę zalet i wad obu tych metod dowodząc doskonałej znajomości danych z literatury. Autor

cytuje najnowsze wytyczne postępowania u chorych z nadciśnieniem płucnym (NP), odpowiednio dobiera pozycje piśmiennictwa. Wstęp jest napisany w sposób przejrzysty, wyraźnie sygnalizuje zainteresowania badawcze Autora i stwarza podstawę do jasno sformułowanych celów dysertacji.

W większości publikacji najczęściej szukano korelacji pojedynczego parametru echokardiograficznego z pojedynczym parametrem hemodynamicznym: ciśnienie z ciśnieniem, rzut minutowy serca z rzutem minutowym serca. Dr Mańczak sformułował zupełnie inne, bardzo praktyczne główne **cele badawcze**. Skoro tylko trzy parametry hemodynamiczne są przydatne w ocenie rokowania i decyzji terapeutycznych u chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (TNP), a są nimi średnie ciśnienie w prawym przedsionku (mRAP), saturacja mieszanej krwi żyłnej (mvSaO₂) i indeks sercowy (CI), czy te właśnie parametry można oszacować na podstawie prostych wskaźników nieinwazyjnych? Czy można na tej podstawie wyodrębnić chorych niskiego oraz wysokiego ryzyka rocznego zgonu rezygnując z badania hemodynamicznego? Należy podkreślić, że nie prowadzono dotąd podobnych badań. Autor jest zatem pionierem w tej dziedzinie.

Dr Mańczak, bazując na przedstawionych w zaleceniach ESC punktach odcięcia dla parametrów hemodynamicznych określających kategorie ryzyka u chorych z TNP, proponuje swoją własną metodę stratyfikacji pacjentów na grupy niskiego, wysokiego i pośredniego ryzyka. O ile identyfikacja grupy niskiego ryzyka na podstawie parametrów hemodynamicznych nie budzi moich wątpliwości ponieważ jest zgodna z zaleceniami ESC, o tyle definicja grupy wysokiego ryzyka jest arbitralna. Autor, grupę wysokiego ryzyka określa na podstawie wystąpienia co najmniej jednego hemodynamicznego kryterium wysokiego ryzyka (a dlaczego nie dwóch lub wszystkich trzech?). Zastrzeżenie może budzić posługiwanie się modelem szacowania ryzyka sprawdzonym dla TNP w odniesieniu do pacjentów z nadciśnieniem płucnym o innej etiologii. Autor określa ponadto dodatkowe, równie interesujące cele pracy. Za szczególnie wartościową uważam ocenę przydatności poszczególnych parametrów nieinwazyjnych do szacowania pojedynczych wskaźników hemodynamicznych oraz porównanie precyzji metody w poszczególnych grupach nadciśnienia płucnego.

Material stanowiło 427 kolejnych chorych poddanych w latach 2012-2016 cewnikowaniu prawego serca w Klinice Krążenia Płucnego i Chorób Zakrzepowo-Zatorowych CMKP dla oceny nadciśnienia płucnego. Jest to bardzo duży materiał badawczy dowodzący wyjątkowego, na skalę Polski i Europy doświadczenia Ośrodka, z którego wywodzi się doktorant. Bardzo ciekawym założeniem **metodycznym** Autora było wyodrębnienie dwóch grup badanych: retrospektywnej z lat 2012-2014 liczącej 330 chorych

oraz 97 osobowej grupy analizowanej prospektywnie z lat 2015-2016. Grupa „prospektywna” miała stanowić walidację wyników uzyskanych w grupie retrospektywnej. Najistotniejszą metodycznie różnicą między grupami był czas pomiędzy oceną echokardiograficzną a cewnikowaniem prawego serca. W grupie retrospektywnej dopuszczano odstęp maksymalnie 10 dniowy, a w grupie prospektywnej oba badanie wykonywano w odstępie do 24 godzin. Ma to niezwykle istotne znaczenie dla wiarygodności porównań. Autor szczegółowo opisuje badaną populację chorych. Bardzo skrupulatnie przedstawia metodykę pracy: kryteria kwalifikujące pacjentów do grup badanych, technikę badania echokardiograficznego oraz cewnikowania prawego serca. Poza oceną kliniczną chorym oznaczano stężenie NT-proBNP, troponiny T oraz wykonywano test 6-minutowego marszu.

Analiza statystyczna jest bardzo mocną stroną niniejszej pracy. Autor właściwie wykorzystał najnowocześniejsze metody statystyczne, co bardzo podnosi wartość uzyskanych wyników. W pierwszej fazie badano relacje pomiędzy parametrami na podstawie analizy jednoczynnikowej, a następnie tworzono zarówno modele regresji logistycznej jak i porównywano przydatność poszczególnych parametrów w oparciu o pole pod krzywą ROC. W drugim etapie przeprowadzono analizę wieloczynnikowej regresji logistycznej porównując wartość poszczególnych modeli na podstawie krzywej ROC, a następnie badano precyzję utworzonych modeli poprzez ocenę czułości, swoistości, wartości predykcyjnej dodatniej i ujemnej.

Wyniki przedstawione są bardzo klarownie w formie licznych tabel i rycin. Należy w tym miejscu podkreślić, że grupa badana nie była jednorodna. Około 36% stanowili pacjenci z TNP, 31% z CTEPH, 10% stanowili pacjenci u których przyczyną nadciśnienia płucnego były choroby lewego serca, a u około 13% chorych nie potwierdzono nadciśnienia płucnego. Ma to znaczenie, ponieważ opublikowane w zaleceniach ESC wskaźniki rokownicze zostały ustalone dla chorych z TNP.

W podrozdziale dotyczącym szacowania pojedynczych wskaźników hemodynamicznych Autor wykazał, że najsilniejsze korelacje wystąpiły pomiędzy średnim ciśnieniem w prawym przedsionku a wskaźnikami opisującymi zmienność oddechową żyły głównej dolnej w grupie prospektywnej, szczególnie dla pomiaru na szczycie wdechu. Spośród innych parametrów nieinwazyjnych jedynie NT-proBNP korelowało z indeksem sercowym oraz mieszaną saturacją krwi żyłnej. Były to umiarkowanie silne korelacje w obu grupach zarówno retrospektywnej jak i prospektywnej. Wyniki te pokazują że jeśli chcemy wiarygodnie szacować parametry hemodynamiczne za pomocą wskaźników z badania

echokardiograficznego, to musimy badanie wykonać do 24 godzin. Dla peptydu natriuretycznego niewielki odstęp czasowy nie większego ma znaczenia.

W podrozdziale dotyczącym szacowania niskiego i wysokiego ryzyka w modelu jednoczynnikowym Autor udowodnił, że największą zdolności predykcyjną wykazują NT-proBNP oraz pole powierzchni prawego przedsionka oraz że nieco lepiej identyfikują one pacjentów niskiego ryzyka. Mam poczucie, że w metodyce badania pacjenci niskiego ryzyka zostali po prostu lepiej zdefiniowani.

Niezwykle ciekawa jest analiza wieloczynnikowa. Analizę przeprowadzono oddzielnie dla przewidywania niskiego oraz wysokiego ryzyka. Dla przewidywania niskiego ryzyka stworzono trzy modele zawierające dwa lub trzy proste parametry echokardiograficzne oraz NT-proBNP. Osiągnęły one znów w grupie prospektywnej wartość AUC prawie idealną: 0,9. Ostatecznie po przeprowadzeniu analizy czułości, swoistości, dokładności Autor ustalił, że połączenie trzech wskaźników echokardiograficznych: średnicy żyły głównej dolnej na szczycie wdechu, TAPSE oraz pola powierzchni prawego przedsionka, a także dołączenie stężenia NT-proBNP stanowią najlepszy modelem predykcyjny.

Dla przewidywania wysokiego ryzyka opracowane modele miały niższe wartości AUC w granicach 0,81-0,84. Najprostszy model składający się tylko z 3 parametrów echokardiograficznych (średnicy żyły głównej dolnej na szczycie wdechu, TAPSE oraz pola powierzchni prawego przedsionka) był tylko nieznacznie gorszy od modelu, gdzie dołączono stężenie NTproBNP. Nie bardzo umiem sobie wytłumaczyć dlaczego modele te lepiej sprawdzały się w grupie retrospektywnej. Prawdopodobnie zresztą różnica nie jest istotna.

Bardzo ciekawą koncepcją było stworzenie algorytmu dla identyfikacji pacjentów niskiego i wysokiego ryzyka posługując się jednym, wspólnym modelem. Jest on przedstawiony na rycinie 6-22. Uważam, że autor powinien podać tam funkcję logistyczną, bo ze schematu wynika, że punkty odcięcia 0,587 oraz 0,348 uzyskuje się sumując te parametry. W analizie precyzji skonstruowany model nie wypada najlepiej: prawidłowo identyfikuje 54% przypadków z grupy prospektywnej. Dużo lepsze rezultaty uzyskuje Autor posługując się odrębnymi modelami dla identyfikacji pacjentów niskiego i wysokiego ryzyka. Na przykład w grupie niskiego ryzyka algorytm właściwie zakwalifikował 85% przypadków.

Kolejnymi etapami badań Autora była ocena, czy algorytm oceny ryzyka będzie tak samo wiarygodny w innych grupach nadciśnienia płucnego. Analiza jest bardzo ciekawa w odniesieniu do pacjentów z zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym. Bolączką jest zbyt mała liczebność pozostałych grup.

W obszernej **dyskusji** podzielonej na dwa podrozdziały Autor bardzo szczegółowo, w sposób niezwykle dojrzały, omawia metodologię oraz wyniki swoich badań na tle znakomicie dobranego piśmiennictwa. Mam nieodparte wrażenie, że dr Mańczak przeczytał wszystkie publikacje dotyczące badanych zagadnień oraz, że potrafi krytycznie ocenić zarówno wyniki innych autorów jak i własne. Jest świadom ograniczeń swojego badania. Nie do końca zgadzam się z rozważaniami dotyczącymi braku wpływu niedomykalności zastawki trójdzielnej na wskaźniki takie jak TAPSE, mRAP, średnicę żyły głównej dolnej. Moim zdaniem ciężka niedomykalność zastawki trójdzielnej powinna stanowić kryterium wykluczenia w badaniach porównujących dokładność parametrów echokardiograficznych w ocenie hemodynamiki prawego serca w stosunku do parametrów uzyskiwanych podczas cewnikowania.

Na podstawie uzyskanych wyników badań autor formułuje **7 wniosków**, które są odzwierciedleniem celów badawczych oraz zawierają ciekawe, praktyczne wskazówki stosowania opracowanych przez Autora modeli ryzyka. Podrozdział dotyczący nowatorstwa pracy jest ważny i ułatwia pracę recenzentowi

Podsumowując jestem pod dużym wrażeniem dociekliwości badawczej i lekarskiej dojrzałości Doktoranta. W trakcie obrony pracy doktorskiej proszę Autora o ustosunkowanie się do następujących zastrzeżeń:

1. Czy pozostawienie w grupie badanej jedynie pacjentów z TNP oraz CTEPH nie poprawiłoby wyników pracy?
2. Czym kierował się Doktorant definiując grupę wysokiego ryzyka na podstawie „**co najmniej**” jednego z parametrów hemodynamicznych?
3. Czy połączenie obu grup retrospektywnej i prospektywnej nie poprawiłoby wyników badania?

Rozprawę doktorską lek. Rafała Mańczaka oceniam bardzo wysoko. Poruszana problematyka jest niezwykle aktualna, a zastosowane metody badawcze nowoczesne i nowatorskie. Autor wykazał się umiejętnością przedstawienia założeń pracy, zgromadzenia materiału badawczego, samodzielnie przeprowadził bardzo szczegółowe badania, a następnie przeanalizował uzyskane wyniki oraz sformułował wnioski. Praca spełnia warunki określone w ustawie z 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki. Niniejszym wnioskuje do Wysokiej Rady Naukowej Centrum medycznego Kształcenia Podyplomowego o dopuszczenie lek Rafała Mańczaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Białystok, 09.04.2017

Prof. dr hab. med. Bożena Sobkowicz

