

Prof. dr hab. med. Jadwiga Nessler  
Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca  
Instytut Kardiologii Collegium Medicum UJ  
Krakowski Szpital Specjalistyczny im Jana Pawła II



**Recenzja Rozprawy Doktorskiej na stopień naukowy doktora nauk  
medycznych w zakresie medycyny**

**Lek. Huberta Popiaka**

**pt. „Ocena przydatności parametrów badania spiroergometrycznego oraz  
BNP w określaniu rokowania u chorych z kardiomiopatią przerostową”**

**PROMOTOR:**

**Prof. dr hab. n. med Ewa Straburzyńska-Migaj**

**Kolegium Nauk Medycznych**

**Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu**

**Recenzja Rozprawy Doktorskiej na stopień naukowy doktora nauk medycznych w  
zakresie medycyny lek. Huberta Popiaka**

**pt. „Ocena przydatności parametrów badania spiroergometrycznego oraz BNP w  
określaniu rokowania u chorych z kardiomiopatią przerostową”**

Kardiomiopatia przerostowa (HCM – Hypertrophic cardiomyopathy) jest najczęstszą genetycznie uwarunkowaną chorobą serca. Według szacunkowych danych w ogólnej populacji dorosłych występuje z częstością  $\approx 1:625-1:344$  osób. Choroba charakteryzuje się bardzo zróżnicowanym obrazem morfologicznym i przebiegiem klinicznym – od całkowicie bezobjawowego przebiegu po niewydolność serca i nagły zgon sercowy szczególnie u osób w młodym wieku. Rokowanie w kardiomiopatii przerostowej jest uzależnione od licznych czynników.

Najważniejszym zagrożeniem dla chorego jest nagły zgon sercowy oraz przejście w fazę niewydolności serca (zwłaszcza z dysfunkcją skurczową). Dlatego głównym celem terapii HCM, jest jak największe zminimalizowanie ryzyka nagłego zgonu sercowego. W tym celu przeprowadzana jest ocena ryzyka SDC i ewentualna kwalifikacja do implantacji ICD. Dla polepszenia oceny pacjentów z HCM, na całym świecie nadal trwają poszukiwania nowych narzędzi diagnostycznych, pozwalających na lepsze rozpoznanie pacjentów wysokiego ryzyka.

Przedstawiona do recenzji Rozprawa Doktorska **lek. Huberta Popiaka** dotyczy właśnie tego ważnego problemu - nagłego zgonu sercowego (SCD) i poszukiwania nowych wskaźników ryzyka SCD z zastosowaniem parametrów testu spiroergometrycznego i stężenia w surowicy krwi peptydu natriuretycznego typu B (BNP).

Praca ma istotne wartości poznawcze - w formie zaplanowanego, przemyślanego projektu badawczego Autor analizuje problem, jakim jest znaczenie wyżej wymienionych narzędzi w ich przydatności w stratyfikacji ryzyka SCD.

Dysertacja przygotowana jest zgodnie z wymogami stawianymi tego rodzaju pracom - zawarta jest na 96 stronach – układ pracy jest typowy, praca zawiera kolejne rozdziały: Wstęp, który składa się z 3 rozdziałów, Cel Pracy, Materiał i metody badawcze, Wyniki, Dyskusja, Ograniczenia pracy, Wnioski. Pracę uzupełniają Streszczenia w języku polskim i angielskim oraz Wykaz skrótów zamieszczony na początku pracy. Nie ma spisu tabel i rycin. Redakcyjny podział pracy na rozdziały i ich

wzajemne proporcje nie budzą zastrzeżeń. Autor zamieścił w pracy 15 tabel i 28 rycin, które są starannie wykonane. Piśmiennictwo obejmuje 170 pozycji w tym 2 publikacje polskich autorów. Załączone piśmiennictwo jest właściwie wykorzystane w tekście pracy.

Wstęp pracy uwzględnia trzy tematy wiodące: zwięzły **opis kardiomiopatii przerostowej** (uwzględniający definicje, etiologię i patogenezę, obraz kliniczny, przebieg naturalny, rozpoznanie, leczenie i rokowanie, **opis peptydu natriuretycznego typu B (BNP)** (z uwzględnieniem mechanizmu działania, degradacji, eliminacji oraz podkreślenie znaczenia BNP jako markera niewydolności serca) oraz **przedstawienie szczegółowe parametrów testu spiroergometrycznego ocenianych w badaniu CPET**. Doktorant dobrze porusza się w tej tematyce wykazując znajomość problemów poruszanych w rozprawie doktorskiej.

Autor wyznaczył sobie następując cele pracy:

1. Określenie czy u pacjentów z kardiomiopatią przerostową, na podstawie badania spiroergometrycznego, można ocenić ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgon, implantacja kardiowertera-defibrylatora, przeszczep serca).
2. Oszacowanie jaką wartość prognostyczną, w odniesieniu do złożonego punktu końcowego, ma ocena stężenia BNP w surowicy u tych pacjentów.
3. Odpowiedzieć na pytanie, czy istnieje korelacja pomiędzy stężeniem BNP w surowicy (przed i po wysiłku) a wynikiem testu spiroergometrycznego.
4. Ocena parametrów, które mogą mieć wpływ na obniżoną wydolność ( $pVO_2 \leq 80\% \text{ max}$ ).
5. Określenie jakie dodatkowe czynniki mogą mieć wpływ na rokowanie.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska jest badaniem retrospektywnym z około 10-letnim okresem obserwacyjnym.

Pod koniec okresu obserwacyjnego wykonano badanie ankietowe. Informacje zbierano poprzez kontakt osobisty i telefoniczny (z pacjentem i/lub z jego rodziną), dane z dokumentacji medycznych, informacje o zgonach z urzędu stanu cywilnego.

W rozdziale materiał i metody badawcze opisane zostały kryteria włączenia i wyłączenia oraz metodykę badania echokardiograficznego i spiroergometrycznego.

Do badań Doktorant włączył łącznie 73 pacjentów, w tym 42 mężczyzn i 31 kobiet,



w wieku od 19 do 73 lat (średnia 45 lat SD 14 ), u których rozpoznano kardiomiopatie przerostową. Chorzy badani byli na oddziale kardiologii i w poradni przyszpitalnej I Kliniki Kardiologii w Szpitalu Klinicznym Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Byli to kolejni chorzy z HCM badani w latach 2005–2006, u których po ponad 10 latach oceniano przeżycie, konieczność implantacji ICD i/lub przeszczepienia serca. Wszystkie osoby wyraziły świadomą pisemną zgodę na udział w badaniu. Protokół został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Średni czas obserwacji wynosił  $123 \pm 13$  miesięcy. Obserwację zakończono w 2016 roku.

Obliczenia statystyczne przeprowadzono za pomocą pakietu statystycznego POStat wersja 1.6.2.901, IBM SPSS Statistics 24 oraz programu R wersja 4.1.0. Analiza statystyczna została przeprowadzona prawidłowo z uwzględnieniem liczebności grup badanych. Wyniki pracy przedstawiono w sposób przejrzysty, usystematyzowany z wykorzystaniem 15 tabel oraz 28 rycin.

Na wstępie przedstawienia wyników Doktorant zamieścił charakterystykę kliniczną grup badanych. Dokonał porównania badanej populacji w podgrupach w zależności od osiągniętego pVO2 ( $\leq 80\%$   $>80\%$  normy). Następnie przeprowadził charakterystykę badanej populacji w zależności od wystąpienia złożonego punktu końcowego na który składały się: zgon, przeszczep serca, implantacja kardiowertera defibrylatora (ZPK).

Ciekawe wyniki dotyczą wydolności fizycznej (pVO2). Doktorant wykazał, że u pacjentów starszych ( $\geq 40$  roku życia) prawidłowa wydolność nie ma istotnego znaczenia w ocenie rokowania, za to chorzy z obniżoną wydolnością fizyczną (pVO2  $\leq 80\%$ ) mają paradoksalnie mniejsze prawdopodobieństwo osiągnięcia ZPK (87,5% vs 12,5 w grupie ZPK p=0,034). Do wytłumaczenia tego faktu Autor odnosi się w dyskusji.

Nowatorski charakter ma wykazanie w rozprawie doktorskiej, że w obserwowanej przez Doktoranta grupie pacjentów jednym z bardziej istotnych rokowniczo parametrów okazał się wskaźnik wydajności zużycia tlenu (OUES). Autor wykazał, w analizie regresji logistycznej (model jednoczynnikowy), niższy poziom OUES wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia zgonu, transplantacji serca lub/i implantacji kardiowertera-defibrylatora (ZPK). W grupie pacjentów, u których wystąpił ZPK średni poziom OUES wynosił  $1,59 \pm 0,6$ , a w grupie z dobrym rokowaniem  $2,04 \pm 0,7$  (p=0,008). Wskaźnik wydajności zużycia tlenu okazał się bardzo istotnym

czynnikiem rokowniczym a jego wzrost o 1 zmniejszał szansę wystąpienia ZPK o 63,6% (OR=0,364, p=0.014).

W obecnym piśmiennictwie, nie ma żadnych dostępnych danych dotyczących wartości tego parametru w ocenie rokowania pacjentów z kardiomiopatią przerostową.

Podsumowaniem pracy są sformułowane wnioski w liczbie 4, które odpowiadają na postawione w pracy cele.

1. W analizie jednoczynnikowej w długoterminowym przewidywaniu zgonu, implantacji ICD lub przeszczepienia serca istotne znaczenie mają następujące parametry CPET: VE/VCO<sub>2</sub> slope, OUES, HRR, HR maksymalny, natomiast żaden z nich nie jest niezależnym czynnikiem rokowniczym u pacjentów z HCM.
2. Stężenie BNP w surowicy (w spoczynku i po wysiłku) nie ma wartości rokowniczej w odniesieniu do złożonego punktu końcowego.
3. Stężenie BNP w surowicy (w spoczynku i po wysiłku) istotnie koreluje z wydolnością fizyczną. Im niższe stężenie BNP w spoczynku i mniejszy przyrost w trakcie wysiłku tym lepsza wydolność.
4. Parametrami, które mają wpływ na obniżoną wydolność ( $pVO_2 \leq 80\% \text{ max}$ ) są: wskaźnik chronotropowy, nieprawidłowa reakcja presyjna (ABPR), SBP maksymalne, ciśnienie tętna przy maksymalnym SBP oraz płęć.

Przedstawione w pracy wnioski mają ważne aspekty poznawcze i praktyczne poszerzając wiedzę w obszarze, który ciągle wymaga prowadzenia dalszych badań. Świadczą też o prawidłowym zaprojektowaniu badania, jak i eksperckim podejściu do interpretacji wyników.

Wyniki swoich badań Doktorant skonfrontował w dyskusji z danymi z piśmiennictwa obejmującymi różne źródła głównie piśmiennictwo zagraniczne. Dyskusja zawarta jest na 11 stronach i odnosi się do większości parametrów analizowanych w rozprawie doktorskiej. Jest napisana rzeczowo i ciekawie. Właściwie dobrane piśmiennictwo ułożone według kolejności cytowań liczy 170 pozycji. W oddzielnym rozdziale Doktorant zawarł ograniczenia pracy co wskazuje na jego dojrzałość naukową.

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską nasuwają mi się następujące drobne uwagi:

1. W charakterystyce badanych chorych brakuje informacji o leczeniu farmakologicznym mogącym mieć istotny wpływ na oceniane parametry testu spiroergometrycznego i wpływających na inne analizowane parametry rokownicze. Sugerowałabym, aby przy przygotowaniu pracy do druku uzupełnić te informacje.



2. Pod tabelami powinny się znajdować rozwinięcia skrótów znajdujących się w tabeli. Powyższe uwagi mają charakter drobny i nie umniejszają wartości pracy.

Podsumowując stwierdzam, że recenzowana praca doktorska lek. Huberta Popiaka jest bardzo wartościową pozycją poszerzającą wiedzę na temat przydatności parametrów badania spiroergometrycznego oraz BNP w określaniu rokowania u chorych z kardiomiopatią przerostową. Posiada walory praktyczne i poznawcze. Jest prawidłowo zaplanowana i starannie wykonana. Praca jest samodzielnym dorobkiem naukowym Autora. Stwierdzam, że temat pracy doktorskiej jest interesujący, zasadnicze cele pracy zostały zrealizowane a wnioski odpowiadają uzyskanym wynikom.

Rozprawa doktorska

**lek. Huberta Popiak**

**Temat rozprawy: „Ocena przydatności parametrów badania spiroergometrycznego oraz BNP w określaniu rokowania u chorych z kardiomiopatią przerostową”**

stanowi dobrze opracowaną dysertację. Praca spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych. Wyniki pracy mają wszelkie atrybuty, żeby stać się podstawą publikacji naukowych.

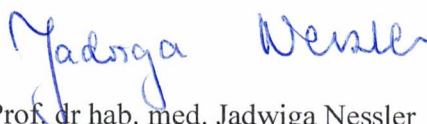
Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe argumenty **pracę oceniam wysoko.**

Równocześnie mam zaszczyt przedstawić **Kapitulę Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu** wniosek o dopuszczenie **lek. Huberta Popiaka** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kraków 16.05.2023 r.

Kierownik

Kliniki Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca



Prof. dr hab. med. Jadwiga Nessler