

Recenzja pracy doktorskiej lek. **Matyldy Mazur** pod tytułem „**Ocena współczesnych metod leczenia zaawansowanej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z kardiomiopatią przerostową**”.

Pierwsze kliniczne próby przeszczepiania serca zbiegają się czasowo z heroicznym okresem lotów człowieka na Księżyc i trudno się oprzeć wrażeniu, że ta paralela zaważyła na odbiorze metody leczenia, która już dawno temu przestała być eksperymentem. Pomimo tego, w potocznym rozumieniu, prezentowanym nie tylko przez szeroko pojętą opinię publiczną, ale również szerokie grono kardiologów na całym świecie, transplantacja serca pozostaje skrajnością porównywalną ze skokiem nad przepaścią, na którą decydować się należy jedynie w akcie niekwestionowanej desperacji, wywołanym oddechem śmierci owiewającym plecy naszych najbardziej chorych pacjentów. A tymczasem, w przeciwieństwie do lotów załogowych na naszego satelitę, które wbrew przewidywaniom autorów animowanych filmów z epoki nie stały się w XXI wieku powszechną weekendową rozrywką, przeszczepianie serca jest obecnie rutynowym sposobem leczenia chorych z zaawansowaną niewydolnością serca, metodą nie tylko mocno ugruntowaną na doświadczeniach zebranych w trakcie leczenia dziesiątek tysięcy pacjentów od bez mała 60 lat, ale również stosunkowo bezpieczną. A jeżeli wyniki wczesne leczenia są nadal znacznie gorsze niż w przypadku „klasycznych” zabiegów kardiochirurgicznych (a warto wspomnieć że pierwszy klasyczny zabieg pomostowania tętnic wieńcowych przez dr. Rene Favaloro odbył się w tym samym 1967 roku co pierwsza transplantacja serca Christiaana Barnarda), to dzieje się to z uwagi na zgłaszanie do ośrodków transplantacyjnych pacjentów w zbyt zaawansowanych stadiach choroby, w rezultacie obawa przed ryzykiem związanym z zabiegiem staje się samosprawdzającą przepowiednią. Na tym tle sytuacja chorych z zaawansowaną niewydolnością serca w przebiegu kardiomiopatii przerostowej jawi się szczególnie niepokojąco, jako że zastosowanie długoterminowego wszczepialnego urządzenia wspomagającego lewą komorę jest najczęściej niemożliwe, a z uwagi na podwyższone opory naczyniowe w łożysku płucnym pacjenci już w momencie wstępnego zgłoszenia balansują na krawędzi dyskwalifikacji. W związku z tym, skracanie dystansu pomiędzy ośrodkami transplantacyjnymi a kardiologami prowadzącymi terapię chorych z kardiomiopatią przerostową jest obowiązkiem wszystkich specjalistów świadomych obecności tych ograniczeń. Z tego powodu bardzo wysoko oceniam wybór tematu pracy doktorskiej lek. Matyldy Mazur, która z jednej strony trafnie wskazuje wiodącą pozycję transplantacji serca pośród innych metod leczenia chorych w zaawansowanym stadium kardiomiopatii przerostowej, a z drugiej, rzetelnie przedstawiając wyniki leczenia zachęca do jej zastosowania.

Trzon powierzonej mojej ocenie pracy doktorskiej stanowią 4 publikacje anglojęzyczne, które prezentowane są w oryginalnej wersji językowej, do których dołączono również oświadczenia pozostałych współautorów potwierdzające walny wkład doktorantki w powstanie prezentowanych prac i zgody komisji bioetycznej na przeprowadzenie badań. Trzy publikacje zaprezentowane w pierwszej kolejności mają charakter prac oryginalnych, a ostatnia jest pracą poglądową, zamieszczone zostały w renomowanych czasopismach recenzowanych: pierwsza w *Clinical Transplantation* (IF: 1,9), dwie kolejne w *ASAIO Journal* (IF: 3,1), a ostatnia w *Current Cardiology Reports* (IF: 3,1). Doktorantka jest pierwszym autorem wszystkich czterech publikacji. Łączna punktacja prac składających się na rozprawę to 11,2 punktów IF, a deklarowany przez doktorantkę i potwierdzony przez współautorów udział w ich powstaniu to 75% w przypadku pierwszej publikacji, 80% w dwóch kolejnych publikacjach i 85% przy tworzeniu ostatniej. Zarówno wyrażona punktami waga gatunkowa zaaprobowanych do publikacji prac, jak i udział doktorantki w ich powstaniu, w mojej opinii z nadstatkiem spełniają wymogi stawiane rozprawom doktorskim.

Zestawione prace stanowią zwarty tematycznie i logicznie zrealizowany cykl prezentujący wnioski z retrospektywnej analizy wyników leczenia pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca w przebiegu kardiomiopatii przerostowej z perspektywy macierzystego ośrodka doktorantki, następnie rejestru Międzynarodowego Towarzystwa Transplantacji Serca i Płuc (ISHLT), a w końcu narodowej bazy amerykańskiej UNOS, po czym transplantacja serca i zastosowanie mechanicznego wspomaganie krążenia przedstawione zostają w kontekście pozostałych metod leczenia kardiomiopatii przerostowej w pracy poglądowej. Pracę opatrzone ponadto wspólnym tytułem, streszczeniem, wstępem, który w znacznej mierze jest polskim tłumaczeniem pracy poglądowej, celami, które odpowiadają 4 celom kolejnych publikacji i bardzo krótkim podsumowaniem z wnioskami, które również powtarzają najważniejsze wnioski zamieszczone w poszczególnych pracach. Skromna część polskojęzyczna w żadnym stopniu nie zastępuje konieczności wnikliwej lektury prac oryginalnych, ale stanowi to raczej zaletę niż wadę, po pierwsze z uwagi na wysoką jakość każdej z opublikowanych prac, a po drugie, brak konieczności stosowania zwyczajowego tekstowego spoiwa, typowego dla gorzej zaplanowanego cyklu prac, czy tym bardziej przypadkowych publikacji łączonych ze sobą na siłę przez ich autora.

Skoro części polskojęzycznej równie dobrze mogłoby w ogóle nie być, to jej ocena nie ma dla mnie istotnej wagi merytorycznej, z przymusu recenzenckiej skrupulatności pozwalam sobie jednak na kilka uwag, których uwzględnienie pozwoliłoby na lepsze wykorzystanie tego swoistego retorycznego ćwiczenia:

1. Tytuł pracy powinien lepiej oddawać jej faktyczną zawartość, a zatem odzwierciedlać fakt, iż jest ona poświęcona głównie wynikom transplantacji serca wykonywanym u pacjentów z kardiomiopatią przerostową. Dodam, że dla mnie osobiście jest oczywiste, że użyte przez autorkę określenie „metody leczenia zaawansowanej niewydolności serca” w sposób jednoznaczny wskazuje, że będzie mowa o transplantacji serca i mechanicznym wspomaganie krążenia, ale obawiam się, że razem z doktorantką nadal pozostajemy w mniejszości.
2. Medycyna amerykańska i rządzące nią zasady stanowią dla doktorantki środowisko naturalne, jednak czytelnicy jej pracy spoza tego kręgu mogą potrzebować pewnych wyjaśnień, dla których część polskojęzyczna stanowiłaby świetne miejsce. W szczególności, chcę zwrócić uwagę na dwa problemy. Po pierwsze, specyficzny sposób oceny jakości amerykańskich programów transplantacji serca, który w praktyce w administracyjny sposób narzuca ośrodkom konieczność utrzymywania 1-rocznego przeżycia po zabiegu na poziomie co najmniej 90% i wbrew pozorom jest to wynik bardzo wyśrubowany. Ponieważ większość

ośrodków wykonuje kilkanaście transplantacji rocznie, to pod groźbą zamknięcia programu może sobie „pozwolić” na jedno niepowodzenie. A ponieważ na ocenę ośrodka wpływa nie tylko wczesny wynik zabiegu, ale również wszelkie ryzykowne zachowania pacjenta, które w sposób niezawiniony przez lekarzy mogą skrócić jego życie, może to w istotny sposób wpłynąć na kwalifikację do zabiegu. Po drugie, autorka nie bez słuszności przyznaje zmianom sposobu alokacji serc pobieranych od dawców zmarłych przełomowe znaczenie dla rozwoju amerykańskiej transplantologii. Rzecz w tym, że powołuje się na niuanse, które są dla niej zapewne oczywistością, ale mogą być znacznie trudniejsze do wychwycenia dla osób nie będących zanurzonym w rzeczywistości zarządzanej przez UNOS, więc jego szczegółowe omówienie byłoby bardzo pomocne.

3. O ile udział doktorantki w powstawaniu publikacji został dokładnie opisany, o tyle jej roli jako klinicystki biorącej udział w opiece nad pacjentami z kardiomiopatią przerostową na etapie ich kwalifikacji do leczenia kardiochirurgicznymi i po zabiegu możemy się tylko domyślać, a szkoda, bo wiedza ta pozwoliłaby lepiej zrozumieć jej perspektywę.
4. Wyjaśnienia wymaga spostrzeżenie zawarte w omówieniu publikacji nr 4, dotyczące zwiększonego ryzyka wykrzepiania urządzenia wspomagającego lewą komorę serca u pacjentów z kardiomiopatią przerostową i końcoworozkurczowym wymiarze lewej komory przekraczającym 70mm. Jest to informacja na tyle intrygująca, że postanowiłem dotrzeć do jej źródła. W oryginalnym tekście publikacji nr 4 jest rzeczywiście mowa o zwiększonym ryzyku, ale względnym, i dotyczy ono pacjentów wspomaganych pompami osiowymi względem chorych korzystających z pomp centrifugalnych. Odnośnik kieruje do pozycji 69 piśmiennictwa w tej konkretnej publikacji, ale właściwym źródłem cytowania wydaje się być artykuł oznaczony numerem 70. Podane wartości liczbowe się zgadzają, natomiast nie wydaje się, żeby informacja dotyczyła pacjentów z kardiomiopatią przerostową (nie sugeruje tego jednoznacznie również tekst publikacji), ale całej populacji poddawanej wspomaganiam. Co istotniejsze, zarówno osiowe pompy HeartMate2, które wypadły gorzej, jak i pompy centryfugalne HeartWare, które w tym zakresie miały korzystniejszy profil bezpieczeństwa, praktycznie wyszły już z użycia, zastąpione przez centryfugalną pompę HeartMate3, charakteryzującą się jeszcze niższym, a praktycznie znikomym odsetkiem powikłań związanych z wykrzepianiem. W związku z tym mam pytanie, czy doktorantka posiada dowody na podparcie swojej tezy i czy pozostaje ona aktualna również w odniesieniu do pomp HeartMate3?

Natomiast o wysokiej wartości merytorycznej przygotowanej przez doktorantkę pracy decyduje wysoka jakość publikacji. Wszystkie trzy prace oryginalne oparte są na niezwykle wnikliwej i znakomicie przeprowadzonej analizie retrospektywnej wyników transplantacji serca, a w miarę możliwości również wyników leczenia wszystkich pacjentów umieszczonych na liście oczekujących, których łączy rozpoznanie kardiomiopatii przerostowej. Prace są napisane bardzo dobrym, łatwym w percepcji językiem, są zwarte ale w łatwy sposób dostarczające czytelnikowi maksimum informacji, poszczególne części prac są świetnie zbalansowane. Informacje zawarte we wstępie potwierdzają świetną orientację doktorantki w poruszonym temacie (co potwierdza następnie dyskusja), cele są trafnie dobrane i jasno sprecyzowane, metodyka statystyczna nie budząca zastrzeżeń, zakres danych poddanych analizie ogromny, a pomimo tego wyniki są prezentowane w przystępny sposób, tekst nie powiela tabel i wykresów tylko zwraca uwagę czytelnika na najważniejsze obserwacje. Sama tabele, jakkolwiek liczne i treściwe, w łatwy sposób pozwalają na odnalezienie tych wyników, które w danym momencie najbardziej interesują czytającego. Dyskusja w każdej z prac jest nieprzegadana i zawiera

trafne, często oryginalne spostrzeżenia autorki. Wnioski są dobrze uzasadnione, a piśmiennictwo starannie dobrane zarówno z uznanych publikacji o znaczeniu fundamentalnym jak i najnowszych doniesień.

Praca pogładowa stanowi najlepsze świadectwo wiedzy doktorantki na temat sposobów leczenia kardiomiopatii przerostowej, wychodzącej poza metody zarezerwowane dla pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca. Nadal jednak zastosowanie transplantacji serca pozostaje dla autorki istotnym elementem dostępnego armamentarium, a na szczególne uznanie zasługuje część poświęcona zastosowaniu wspomagania mechanicznego lewej komory serca, które w przypadku pacjentów z kardiomiopatią przerostową stanowi wyjątkowo kontrowersyjny temat. Artykuł opatrzonej jest bogatym wyborem dobrze dobranego piśmiennictwa, które w dużej części pokrywa się z piśmiennictwem dołączonym do polskiego omówienia, a w praktyce do jego wstępu.

Ponieważ jednak poprzestawanie na superlatywach nie pozwoliłoby doktorantce zaprezentować jej potencjału polemicznego, poniżej prezentuję kilka uwag, które nie stanowią krytyki, ale mają za zadanie wywołanie dyskusji. Podaję je w kolejności chronologicznej, w odniesieniu do kolejnych publikacji i umiejscowienia tekstu, do którego się odnoszą. Większość pytań dotyczy pierwszej publikacji, jako że jak się spodziewam pozwoli mi się to odnieść do osobistych doświadczeń klinicznych doktorantki.

1. W kontekście moich wcześniejszych uwag nie jest dla mnie zaskoczeniem wynik 1-rocznego przeżycia na poziomie zbliżonym do 90%. O ile doktorantka pochyła się również nad losem pacjentów z kardiomiopatią przerostową umieszczonych na liście oczekujących, którzy nie doczekali transplantacji, to ja chciałbym spytać o chorych, którzy spełniali kryteria kwalifikacji do transplantacji, ale zostali zdyskwalifikowani: jak duży jest to odsetek pacjentów, jakie są najczęstsze przyczyny i z jakim rokowaniem wiąże się taka decyzja?
2. Jak wytłumaczyć fakt, że w momencie włączenia na listę oczekujących odsetek pacjentów przyjmujących beta-bloker w grupie pacjentów z kardiomiopatią przerostową był niższy niż wśród chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową, skoro jest to lek nie tylko kluczowy dla poprawy rokowania w okresie leczenia niewydolności serca, ale również najskuteczniejszy środek przeciwdziałający wpływowi restrykcji na wzrost ciśnienia w łóżysku płucnym w czasie oczekiwania na transplantację?
3. Średnia maksymalnego zużycia tlenu w grupie pacjentów z kardiomiopatią przerostową była niższa niż u pozostałych pacjentów i chociaż różnica nie była istotna statystycznie, to raczej spodziewałbym się, że celem uniknięcia nadciśnienia płucnego pacjenci tacy będą kwalifikowani wcześniej, a zatem z wyższym zużyciem (uwaga w podobnym duchu w publikacji nr 4). Doktorantka w polskim omówieniu podaje wartości progowe pVO_2 zgodnie z wytycznymi ISHLT, a w publikacji nr 4 wytyczne amerykańskie, a ja chciałbym spytać jakich wartości progowych używano przy kwalifikacji tych konkretnych pacjentów i czy były one zróżnicowane w zależności od etiologii?
4. Nie jest zaskoczeniem, że w grupie pacjentów z kardiomiopatią przerostową naczyniowy opór płucny jest wyższy niż u pozostałych pacjentów, ale jest on również wyższy od średniej pacjentów z kardiomiopatią przerostową w kolejnych dwóch publikacjach. W związku z tym mam pytanie o graniczne wartości naczyniowego oporu płucnego dopuszczalne w ośrodku w Hershey i rolę ewentualnej próby odwracalności z nitroprusydkiem sodu lub innym wazodylatatorem?

5. Doktorantka odnotowuje rzadsze przypadki przeszczepienia serca dawców płci żeńskiej biorcom mężczyznom z kardiomiopatią przerostową, ja natomiast się dziwię, że w ogóle się na nie decydowano. Czy ośrodek w Hershey stosuje oversizing (dawca większy od biorcy) w przypadku pacjentów z podwyższonym naczyniowym oporem płucnym, lub wymagających próby odwracalności, czy też nie wyróżnia tej grupy pacjentów?
6. U biorców z etiologią przerostową częściej we wczesnym okresie pooperacyjnym stosowano ECMO, co nie jest zaskoczeniem w związku ze zwiększonym ryzykiem niewydolności prawokomorowej, ale równocześnie jest to grupa pacjentów u których częściej wykorzystywano IABP. W związku z tym mam pytanie, czy stosowano go łącznie z ECMO, czy u innych pacjentów i szczególnie w tym drugim przypadku jakiej korzyści oczekiwano?
7. Przechodząc do drugiej publikacji, pretekst jakim doktorantka uzasadnia podział okresu objętego badaniem na dwie równe połówki wydaje się tyleż elegancki, co nieprzekonujący. Tym bardziej, że możliwość zastosowania długoterminowego wspomaganie lewokomorowego u pacjentów z rozstrzeniową lewą komorą opisuje jako sytuację, w której uwolniona została dodatkowa pula serc dostępnych dla pacjentów bez możliwości zastosowania LVAD, a w publikacji nr 3 sama przyznaje, że zastosowanie wspomaganie tylko zwiększyło szanse korzystających z niego pacjentów na transplantację, a dopiero modyfikacja systemu alokacji z roku 2018 wyrównała szanse. Natomiast moje pytanie dotyczy niepowtarzalnej okazji jaką daje analiza bazy ISHLT, a mianowicie porównania wyników leczenia pacjentów z kardiomiopatią przerostową w USA i innych krajach, bez wymogu 90% jednorocznej przeżywalności. Czy takie porównanie zostało dokonane?
8. W publikacji nr 3 doktorantka bardzo trafnie zauważa rewolucję w sposobie wspomagania mechanicznego pacjentów oczekujących na transplantację w trybie pilnym po modyfikacji sposobu alokacji, odważnie spekulując na ile to system a nie stan kliniczny pacjenta wymusza stosowanie urządzeń do wspomagania krótkoterminowego. Wygłasza również ciekawą uwagę, na temat tego że skrócenie czasu oczekiwania na serce równoważy ryzyko związane z wydłużeniem czasu niedokrwienia. Moje pytanie, związane z tym stwierdzeniem, dotyczy tego, czy raczej zastosowanie systemu wspomaganie krótkoterminowego, nawet jeśli wymuszone przez system alokacji nie poprawia rokowania pacjenta poprzez odbarczenie lewej komory i lepsze przygotowanie do zabiegu?
9. Również lektura pracy poglądowej dostarczyła mi dużo przyjemności, jakkolwiek jeden istotny temat został potraktowany przez doktorantkę dosyć skrótowo, a chodzi o parametry określające sprawność prawej komory u pacjentów kwalifikowanych do długoterminowego wspomaganie lewokomorowego. Ponieważ jest to szczególnie istotne u pacjentów z kardiomiopatią przerostową, u których istnieje wysokie prawdopodobieństwo uszkodzenia prawej komory przez wysokie obciążenie następce wywołane restrykcją. W związku z tym mam pytanie jakimi parametrami prawokomorowymi posługuje się doktorantka w trakcie takiej kwalifikacji?

Dziękując z góry za wysiłek doktorantki włożony w odpowiedzi na zadane przeze mnie pytania, chcę przypomnieć dobrze znany fakt, iż tylko ciekawe prezentacje prowokują dyskusję, biorąc więc pod uwagę moje uznanie dla przygotowanej przez nią pracy mogę ją tylko przeprosić, za ograniczenie się do sformułowanych powyżej.

Podsumowując, moja wysoka ocena przedstawionej pracy pozwala mi z wielką satysfakcją stwierdzić, że spełnia ona wszelkie wymogi formalne stawiane rozprawom doktorskim określone w art. 187

Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668), a jej autorka, lek. Matylda Mazur, udowodniła w ten sposób, że zasługuje na stopień doktora nauk medycznych. Wobec powyższego, z przyjemnością wnoszę o jej dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku,



Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Wydział Lekarski
INSTYTUT CHOROŚ SERCA
Klinika Transplantacji Serca
i Mechanicznego Wspomagania Krążenia
kierownik

prof. dr hab. Michał Zakliczyński