Dr hab. n.med. Jacek Grzybowski, prof. Instytutu,
Kierownik Oddziału Kardiomiopatii,
Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego -
Państwowy Instytut Badawczy
Alpejska 42, 04-628 Warszawa

Warszawa, 27.02.2021

Recenzja pracy doktorskiej lek. Rafała Hładija pt:

Troponina i jej powiązanie z czynnikami ryzyka nagłego zgonu w kardiomiopatii przerostowej

Rozprawa doktorska lek. Rafała Hładija powstała w oparciu o cykl trzech oryginalnych artykułów opublikowanych w 2017 r. w czasopismach z IF. W dwóch artykułach doktorant jest pierwszym autorem, a w trzecim artykule jest drugim autorem i wniósł, zgodnie z oświadczeniami współautorów, decydujący wkład pracy w postaci opracowania koncepcji, wykonania części eksperymentalnej, oraz opracowaniu i interpretacji wyników badania. Łączny IF cyklu 3 artykułów wynosi 7,259.

Załączone są oświadczenia wszystkich współautorów, potwierdzające indywidualny wkład pracy doktoranta w powstanie artykułów i wyrażające zgodę na przedłożenie danej pracy jako części rozprawy doktorskiej. Projekt badania został zatwierdzony przez Komisje Bioetyczną Uniwersytetu Jagiellońskiego (KBET/122.612.20.57.2017 z dn 30.03.2017r.)

Przedstawiona mi do oceny praca ma typowy układ dla rozprawy doktorskiej zrealizowanej w nowej formule jako cykl prac monotematycznych, liczy łącznie 61 stron, zawiera 50 pozycji piśmiennictwa. Praca składa się z obszernego wprowadzenia, sformułowanych celów badania, metodyki z omówieniem stosowanych metod statystycznych, rozdziału zawierającego streszczenia poszczególnych artykułów, uzyskanych wniosków, podsumowania, ograniczeń badania oraz angielskojęzycznego summary. Załączone są trzy artykuły w oryginalnej, anglojęzycznej wersji językowej.

Ogólnym celem badania było poszukiwanie mechanizmów prowokujących niedokrwienie mięśnia sercowego w kardiomiopatii przerostowej. Doktorant sformułował następujące cele szczegółowe:

1. Ocenę korelacji troponiny I hs jako markera niedokrwienia mięśnia sercowego ze stwierdzaną w badaniu Holtera tachykardią
2. Ocenę korelacji troponiny I hs jako markera niedokrwienia mięśnia sercowego z pochodzącymi z badania echokardiograficznego parametrami, które doktorant określił jako „proischemiczne", jak gradient podzastawkowy w warunkach podstawowych i po próbie prowokacyjnej oraz parametrami przerostu mięśnia lewej komory
3. Weryfikację farmakoterapii redukującej podwyższone wartości tętna serca oraz gradientu podzastawkowego
4. Porównanie skalkulowanego 5-letniego ryzyka SCD pomiędzy podgrupami pacjentów z wartościami troponiny powyżej 99 percentyla dla populacji bez niedokrwienia mięśnia sercowego oraz pacjentów z troponiną poniżej 99 percentyla.
5. Porównanie skalkulowanego 5-letniego ryzyka SCD w odniesieniu do poziomu troponiny i NT-proBNP- czy biomarkery korelują z ryzykiem SCD i czy któryś z nich ma większą wartość.

W pierwszym artykule, opublikowanym jako Research Letter w PAMW, autor stawia tezę, że stężenie troponiny jest podwyższone u chorych z HCM pod wpływem codziennej aktywności fizycznej, i że wpływ mają na to epizody tachykardii rejestrowane w badaniu Holtera (silna korelacja z tętnem maksymalnym), w tym zwłaszcza epizody nsVT (tu nasuwa się pytanie, jaką autor przyjął definicję nsVT). W grupie pts z dodatnią troponiną (16 pts) ok 75% pacjentów wykazało tendencję do obecności nsVT w badaniu Holtera. Nasuwa się tu pytanie, co oznacza „tendencja do obecności nsVT"? Nie wiem, na jakiej podstawie autor wysnuł wniosek o potrzebie dwukrotnego wykonywania kontrolnego oznaczenia poziomu troponiny u chorych z HCM poddawanych badaniu testu wysiłkowego, jako że w badaniu autora test wysiłkowy nie był wykonywany. Nie znalazłem też w pracy informacji, jaka była wartość średnia (lub mediana) stężenia troponiny w podgrupie z podwyższonymi stężeniami troponiny. Zwłaszcza, że zakres stężeń troponiny był zaskakująco szeroki (1,5 – 38571 ng/l – czy tu nie wkradł się błąd). Nie jestem też pewien, jak rozumieć zdanie: „wykazano hsTnI u wszystkich chorych"

Badanie to, ze względu na małą liczebność badanej populacji (32 pacjentów), podzielonej dodatkowo na dwie podgrupy w zależności od wysokości stężenia troponiny, traktowałbym jako pilotażowe, rodzaj wstępnej obserwacji. Myślę, że warto w przyszłości powiększyć grupę badaną, jako że zagadnienie jest skądinąd interesujące.

W drugiej pracy, opublikowanej w Cardiovascular Ultrasound, badaniem objęto nieco większą populację chorych z HCM (51 pts). Niewielka część badanej populacji (11 chorych) miała wykonaną koronarografię. W pracy tej autor porównywał parametry echokardiograficzne w dwóch podgrupach chorych: z prawidłowymi i z podwyższonymi wartościami troponiny.

Chorzy w podgrupie z podwyższonymi wartościami troponiny mieli istotne statystycznie wyższe wartości następujących parametrów badanych: średnica lewego przedsionka, maksymalna grubość LV oraz gradient w LVOTO. Jednocześnie uzyskano wprawdzie słabe (r=0.39) ale istotne statystycznie korelacje między wartością troponiny a gradientem w LVOT. Również w tej pracy nie znalazłem informacji, jaka była wartość średnia (lub mediana) stężenia troponiny w podgrupie z podwyższonymi stężeniami troponiny.

W trzeciej pracy, opublikowanej w Disease Markers badaniem objęto 46 chorych z HCM, których badano zgodnie z protokołem z dwóch poprzednich publikacji. U chorych z dodatnim wynikiem troponiny (tu też pytanie, jaka była wartość średnia/mediana) uzyskano większe ryzyko SCD oszacowane zgodnie z kalkulatorem HCM SCD risk score w porównaniu do chorych z prawidłowym wynikiem testu hs-TnI. Nie udało się wykazać podobnej zależności dla poziomów NT-proBNP.

W podsumowaniu (rozdz. 8) doktorant podkreśla potencjalne praktyczne aplikacje wyników przeprowadzonych w ramach pracy doktorskiej badań. Zgadzam się z doktorantem co do stwierdzenia, że oznaczanie troponiny na pewno „nie zastąpi nam obecnej kalkulacji SCD", natomiast wydaje mi się, że wniosek dotyczący jej przydatności w ocenie skuteczności leczenia oraz oceny ewentualnego rokowania u pacjentów z wykluczoną chorobą wieńcowa nie do końca wypływa z pracy doktoranta, jako że większość badanych chorych nie miała wykonywanej koronarografii, więc trudno tu mówić o wykluczeniu choroby wieńcowej.

Reasumując, ogólnie jest to pożyteczna praca, dotycząca dość rzadko spotykanej w praktyce klinicznej, zarówno oddziałów jak i poradni kardiologicznych, populacji chorych. O rzadkości może nie tyle występowania (teoretycznie 1:500 w populacji), co rozpoznawania HCM w praktyce klinicznej świadczy też nieduża grupa chorych (łącznie 51) zebrana w ciągu, jak rozumiem, kilku lat działalności ośrodka. Wprawdzie wartość naukowa opracowania jest przez to mniejsza, to sam fakt podjęcia tych badań jest pożyteczny i warto je kontynuować na większej grupie chorych. Nie znalazłem w pracach doktoranta argumentów za realizacją trzeciego celu badań, czyli weryfikacji farmakoterapii. Wprawdzie w rozdziale Wnioski autor pisze, że „odstawienie betaadrenolityków może być niebezpieczne", argumentując, że podwyższony poziom hs-TnI korelował ze zwiększonym tętnem, ale trudno to uznać za naukowy dowód na to, co autor nazywa „weryfikacja farmakoterapii", jako że w pracy nie była oceniana skuteczność stosowanego leczenia, co zresztą autor sam podkreśla w rozdziale opisującym ograniczenia badania. Nieproporcjonalnie rozbudowane jest wprowadzenie, które ma charakter pracy poglądowej, w stosunku do bardzo skrótowo potraktowanego omówienia uzyskanych wyników i braku dyskusji w polskojęzycznej części pracy; w pewnej mierze usprawiedliwia to obecność dyskusji w poszczególnych artykułach w ich oryginalnej anglojęzycznej wersji. Powyższe uwagi nie zmieniają mojej ogólnej pozytywnej oceny pracy doktorskiej lek. Rafała Hładija. Doktorant w swojej rozprawie istotnie poszerzył naszą wiedzę dotyczącą przydatności biomarkerów w kardiomiopatii przerostowej. Ponadto Doktorant wykazał się znajomością metodyki prowadzenia badań naukowych i przedstawiania ich wyników, co zostało dodatkowo potwierdzone decyzją poszczególnych Redakcji czasopism o publikacji wyników badań.

Stwierdzam, że praca lek. Rafała Hładija spełnia wszystkie zawarte w Ustawie warunki dotyczące rozprawy doktorskiej i wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne UJ o dopuszczenie kandydata do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kierownik
Oddziału Kardiomiopatii
Dr hab. n. med. Jacek Grzybowski prof. inst