

Wiosna
Prof. dr hab. Małgorzata Pawłowska
Prodziekan
Wydziału Lekarskiego
ds. Nauki

Łódź 18.08.2023

prof. dr hab. med. Marlena Broncel
Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Kniaziewicza 1/5, 91-347 Łódź
tel 42 251 60 03, tel. 607698372
e-mail: marlena.broncel@umed.lodz.pl

OCENA
rozprawy doktorskiej lekarki Beaty Jacuś
zatytułowanej:
„Ocena czynników ryzyka wystąpienia migotania przedsionków ze szczególnym
uwzględnieniem parametrów echokardiograficznych u pacjentów
ze świeżym zawałem mięśnia sercowego”

promotor- prof. dr hab. med. Grzegorz Grześk

Migotanie przedsionków (atrial fibrillation – AF) jest najczęściej występującą utrwaloną arytmia serca u osób dorosłych. Powoduje ono obniżenie jakości życia pacjentów, a także znaczne koszty dla systemu ochrony zdrowia (koszty hospitalizacji osób źle tolerujących napady arytmii, kardiowersji, wizyt lekarskich, refundacji części leków, leczenia powikłań, głównie udarów mózgu). Według danych epidemiologicznych częstość występowania AF u osób dorosłych wynosi 2–4%. W najbliższych latach spodziewany jest jej 2,3-krotny wzrost z powodu zwiększającej się długości życia w populacji ogólnej i coraz częstszej identyfikacji nierozpoznanych dotychczas przypadków AF.

Najważniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia AF jest z pewnością starszy wiek. W etiopatogenezie ważne są również choroby współistniejące, takie jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, niewydolność serca, choroba wieńcowa, przewlekła choroba nerek, otyłość, obturacyjny bezdech senny, zaburzenia endokrynologiczne, w tym nadczynność tarczycy.

Przedstawiona do oceny praca zawiera 146 stron tekstu, 139 pozycji cytowanego piśmiennictwa. Układ pracy jest klasyczny i obejmuje wstęp, cele pracy, materiał i metodykę, analizę statystyczną, wyniki i ich omówienie, dyskusję, streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo oraz spisy tabel, rycin i wykresów.

Cel pracy został przedstawiony jasno i precyzyjnie. Lekarka podjęła próbę oceny czynników ryzyka wystąpienia AF u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego. Oryginalną częścią postawionego celu była wieloaspektowa analiza parametrów echokardiograficznych, klinicznych i laboratoryjnych.

Obszerny wstęp prezentuje współczesną wiedzę na temat zasad rozpoznawania AF, epidemiologii, czynników ryzyka. W dalszej części wstępu Doktorantka prezentuje tę najczęstszą arytmie nadkomorową w odniesieniu do przewlekłego zespołu wieńcowego i ostrego zawału serca. Dużą część wstępu Doktorantka poświęca lewemu przedsionkowi, jego anatomii, metodom oceny jego funkcji z uwzględnieniem echokardiografii. Opisuje metody wolumetryczne i dopplerowskie oceny funkcji lewego przedsionka. Nie pominęła również nowych technologii, czyli techniki śledzenia markerów akustycznych. Na stronie 38 podkreśla, że parametrem, który łączy klasyczne i zaawansowane parametry echokardiograficzne jest wskaźnik sztywności lewego przedsionka, czyli LASI (Left Atrial Stiffness Index). Do jego oszacowania stosuje się metodę dopplera spektralnego (fala napływu mitralnego wczesnorozkurczowego), dopplera tkankowego (prędkość ruchu pierścienia mitralnego) oraz technikę śledzenia markerów akustycznych (stopień odkształcenia lewego przedsionka w fazie rezerwuaru).

Z punktu widzenia klinicznego tematyka dysertacji jest bardzo ważna i aktualna. Należy pamiętać, iż AF współistniejące z zawałem serca wiąże się z 40% wzrostem ryzyka śmiertelności w porównaniu do grupy bez arytmii.

Połączenie parametrów echokardiograficznych z aspektem klinicznym przyczyniło się do powstania doktoratu o wysokim współczynniku oddziaływania praktycznego. Dysertacja jest napisana bardzo dobrym językiem, z przyjemnością się ją czyta. Doktorantka jest mistrzem słowa. Sprawia, że ta trudna tematyka nie usypia i nie zniechęca recenzenta, wręcz przeciwnie pobudza do myślenia i pilnego śledzenia tekstu. Autorka zaprojektowała swoją pracę badawczą logicznie i następnie wykonała konsekwentnie.

Badaniem objęto 72 pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego w Oddziale Kardiologicznym Szpitala św. Wincentego a Paulo w Gdyni. Czas rekrutacji obejmował okres od grudnia 2021 do listopada 2022, obserwację Doktorantka ukończyła pod koniec lutego 2023. Na badanie uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy OIL w Gdańsku, nr KB-29/20 z dn. 10.11.2020.

Populację podzielono na dwie grupy: pacjenci, u których w trakcie obserwacji nie rozpoznano arytmii (n=58) i chorzy (n=14) z diagnozowanym pierwszorazowo AF w czasie hospitalizacji lub w okresie odległym. Maksymalny czas obserwacji wyniósł 14 miesięcy, minimalny 3 miesiące. AF zostało rozpoznane w ostrym zawałe mięśnia sercowego u 13,5% chorych (n=10), a u 5,4% (n=4) diagnoza została potwierdzona w okresie obserwacji odległej.

W wyniku analizy zgromadzonych danych wykazano, że pacjenci z AF byli starsi, z wyższym wskaźnikiem BMI, niższym stężeniem cholesterolu całkowitego (TC) i cholesterolu LDL (LDL-C), częściej w tej grupie występowały zaburzenia gospodarki węglowodanowej.

Autorka podkreśla, iż z parametrów echokardiograficznych za indykatory ryzyka wystąpienia AF u pacjentów z zawałem serca można uznać: odkształcenie lewego przedsionka w fazie rezerwuaru (LASr), szczytowe odkształcenie podłużne lewego przedsionka (PALS), całkowitą frakcję opróżniania lewego przedsionka (LAEF), powierzchnię lewego przedsionka (LA area), LASI, wymiar końcoworozkurczowy lewej komory serca (LVEDd), globalne odkształcenie podłużne lewej komory (LV GLS) oraz jego suma ze szczytowym odkształceniem lewego przedsionka w wartościach bezwzględnych (PALS+LV GLS), iloraz maksymalnej prędkości napływu wczesnorozkurczowego lewej komory, maksymalnej prędkości ruchu pierścienia mitralnego. Na podstawie

przeprowadzonych analiz statystycznych ustalono, że największa siła efektu została odnotowana dla kolejnych zmiennych: E/e', PALS+GLS, SI, LASr. Niestety model, za pomocą analizy regresji logistycznej dla 4 typowanych predyktorów, okazał się nieistotny. Dlatego wykonano modele regresji dla pojedynczych parametrów. Okazało się, że wraz ze wzrostem zmiennej LASr o 1SD zmniejsza się iloraz szans wystąpienia AF o 9,78%. Wraz ze wzrostem poziomu zmiennej E/e' o 1SD dochodzi do istotnego wzrostu ilorazu szans wystąpienia arytmii o 21,25%. Przy wzroście poziomu zmiennej LASI o 1SD następuje istotny wzrost ilorazu ryzyka aż o 640,98%, a przy wzroście PALS + LV GLS o 1SD dochodzi do istotnego obniżenia ilorazu szans wystąpienia AF o 6,03%. Niestety moc predykcyjna tych wszystkich jednoczynnikowych modeli była słaba. Autorka uważa, że przyczyną mogłaby być mała liczebność grupy i mała liczba odnotowanych arytmii.

Czy zostały wykonane inne modele regresji, nie tylko w odniesieniu do parametrów echokardiograficznych?

Na stronie 115 Autorka podkreśla, że można byłoby zaprojektować badania na większej populacji z wykorzystaniem skuteczniejszych metod przesiewowych, nowych narzędzi diagnostycznych.

Niezmiernie interesuje mnie jakie parametry do oceny przesiewowej u pacjentów po zawale serca wzięłaby Pani pod uwagę, jaki czas obserwacji i jak duża powinna być populacja biorąc pod uwagę częstość występowania AF po zawale serca około 6%, wyłączając z badania pacjentów z HFrEF?

Stworzenie kalkulatora oceny ryzyka AF na wzór HCMRisk-SCD wymaga wyselekcjonowania kilku parametrów, aby takie narzędzie było przydatne w codziennej praktyce.

Czy na podstawie uzyskanych wyników swojej pracy może Pani wskazać, które z przebadanych przez Panią wskaźników echokardiograficznych, klinicznych i laboratoryjnych miałyby największe szanse znalezienia się w kalkulatorze?

Dyskusja jest bardzo dobrze przeprowadzona i przemyślana. Doktorantka logicznie wiąże swoje obserwacje z aktualnym piśmiennictwem, Warto podkreślić, że w okresie, kiedy praca była pisana trwała pandemia COVID-19, która stała się przyczyną licznych ograniczeń dysertacji, w tym między innymi braku możliwości wykonania zaawansowanej oceny echokardiograficznej lewego przedsionka. Z tego faktu wynika między innymi mała liczebność grupy badanej. Uważam, że Autorka musiała zadać sobie bardzo dużo trudu, aby dokończyć badania na tak dobrym poziomie.

Ograniczenia pracy wymienione na stronie 115 podkreślają dojrzałość badawczą i bardzo dobre przygotowanie Autorki do przeprowadzania badań.

Z badań Doktorantka wyciąga 3 wnioski, które stanowią odpowiedzi na zadane pytania w celach pracy.

Najwięcej kontrowersji budzi drugi wniosek, który uważam został dość odważnie sformułowany, co może doprowadzić do pewnych błędnych interpretacji, szczególnie u przeciwników intensywnego obniżania LDL-C i zjadłych przeciwników statyn. To, że u pacjentów po zawale serca należy obniżyć stężenie LDL-C nie powinno budzić żadnych kontrowersji. Pragnę nadmienić, że spośród leków hipolipemizujących o udokumentowanym potencjale wywołania AF wymienia się preparaty zawierające kwas eikozopentaenowy (EPA), nie wynika to jednak z ich wpływu na stężenia lipidów. Ponadto przedstawione w

dysertacji średnie stężenia TC i LDL-C. w obu grupach odbiegały od wytyczonego celu terapeutycznego ≤ 55 mg/dl. Na stronie 46 Doktorantka porównała dwie grupy pacjentów: A bez arytmii (n=58) i C (n=10) u których arytmia została rozpoznana pierwszorazowo w czasie hospitalizacji, średnie stężenia LDL-C (99.68mg/dl vs 83.2 mg/dl) i TC (176.48 mg/dl vs 158.5 mg/dl) nie różniły się istotnie. Istotność pojawiła się dopiero wówczas, kiedy do grupy C zostało dodanych 4 pacjentów, u których arytmia wystąpiła w odległej obserwacji (LDL-C:99.68 mg/dl vs 81.50 mg/dl i TC: 176,48mg/dl vs 153 mg/dl).

Końcowe wnioski oceniającego:

1. Praca stanowi prawidłowo napisaną publikację, w której w oparciu o badania kliniczne, echokardiograficzne, laboratoryjne dokonano oceny przydatności wielu parametrów w ocenie ryzyka wystąpienia AF u pacjentów po zawale serca.
2. Prezentacja wyników badań własnych, w tym tabele, wykresy stanowią wzorowo przygotowaną dokumentację naukowo-badawczą.
3. Wstęp do pracy i na wysokim poziomie przeprowadzona dyskusja świadczą o dużej dojrzałości naukowej Doktorantki oraz jej wiedzy w zakresie echokardiografii, migotania przedsionków i umiejętności precyzowania spostrzeżeń wynikających z przeprowadzonych badań.

Podsumowując dysertację doktorską oceniam wysoce pozytywnie. Realizacja założonych celów badawczych, poprawnie dobrane i zastosowane analizy statystyczne wskazują, że Doktorantka jest osobą umiejącą zaplanować i rzetelnie przeprowadzić badania naukowe, omówić krytycznie wyniki, ograniczenia pracy.

W konkluzji stwierdzam, że przysłana mi do oceny dysertacja pt: „**Ocena czynników ryzyka wystąpienia migotania przedsionków ze szczególnym uwzględnieniem parametrów echokardiograficznych u pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia sercowego**” została przeprowadzona prawidłowo i odpowiada wszelkim wymogom stawianym pracom doktorskim, 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 (tj. Dz.U. z 2003 Nr 65, poz. 595 z późn. zm.).

Mam zatem zaszczyt i niewątpliwą przyjemność prosić Wysoką Radę Dyscypliny Nauk Medycznych Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy o dopuszczenie lekarki Beaty Jacuś do dalszych etapów przewodu doktorskiego i jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie pracy

prof. dr hab.med. Marlena Broncel

