

Szczecin, 17.07.2023

OCENA

rozprawy doktorskiej lek. Beaty Jacuś pt. „Ocena czynników ryzyka wystąpienia migotania przedsionków ze szczególnym uwzględnieniem parametrów echokardiograficznych u pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia sercowego” wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Grzegorza Grzeška z Katedry Kardiologii i Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika W Toruniu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy.

Migotanie przedsionków jest najczęstszą utrzymującą się arytmia serca występującą w krajach zachodnich, a postępujący wzrost oczekiwanej długości życia jest główną przyczyną wysokiej częstości występowania migotania przedsionków. Występowanie ww. arytmii w przebiegu zawału mięśnia sercowego stwierdza się u 6–21% pacjentów. Istnieją dwa rodzaje migotania przedsionków u związanego z zawałem mięśnia sercowego, tj. wcześniej rozpoznane migotanie przedsionków przed wystąpieniem zawału serca oraz nowo rozpoznane migotanie przedsionków pojawiające się po wystąpieniu zawału mięśnia sercowego. Migotanie przedsionków wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zawału mięśnia sercowego i odwrotnie wystąpienie zawału serca predysponuje do powstania migotania przedsionków. To dwukierunkowe powiązanie opiera się na wspólnych czynnikach ryzyka migotania przedsionków i zawału serca, a także na wspólnych bezpośrednich i pośrednich mechanizmach patofizjologicznych, w tym rozwoju zapalenia, niedokrwieniu przedsionków, przebudowie lewej komory, zaburzenia perfuzji i zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen, zatorowości wieńcowej, które warunkują wzajemne powiązania. U pacjentów z migotaniem przedsionków obserwuje się istotne ryzyko rezydualne zawału mięśnia sercowego pomimo leczenia przeciwzakrzepowego. Nadal kontrowersje budzi kwestia, czy długoterminowy wpływ kliniczny nowo rozpoznanego migotania przedsionków w ostrej fazie ostrego zawału mięśnia sercowego różni się od wpływu wcześniejszego migotania przedsionków rozpoznanego przed wystąpieniem zawału serca. Nowo rozpoznane migotanie przedsionków w przebiegu zawału mięśnia sercowego może się wiązać z wyższym ryzykiem śmiertelności, hospitalizacji z powodu niewydolności serca i poważnych krwawień niż w przypadku braku migotania przedsionków i porównywalnym z wcześniejszym migotaniem przedsionków (J. Am. Heart Assoc. 2021, 21;10(18):e021417). Co więcej, pacjenci z migotaniem przedsionków i zawałem serca są predysponowani do wystąpienia udaru mózgu, niewydolności serca i zgonu niż pacjenci z tylko jednym z tych schorzeń.

Zawał mięśnia sercowego może indukować wystąpienia migotania przedsionków, m.in. poprzez przeciążenie rozkurczowe przedsionków. Stąd też a w pełni uzasadnione jest podjęcie przez Doktorantkę

poszukiwań parametrów echokardiograficznych determinujących zwiększone ryzyko wystąpienia migotania przedsionków u pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia sercowego.

Przedłożona do oceny praca posiada typowy układ dla tego typu opracowań, zawiera wstęp, określenie celów pracy, opis materiału i metod (w tym analizy statystycznej), przedstawienie wyników, dyskusję oraz wnioski, jak również streszczenia w języku polskim i angielskim, spis tabel, rycin i wykresów, załączniki (opinia komisji bioetycznej) oraz wykaz piśmiennictwa. Piśmiennictwo jest adekwatnie dobrane i cytowane.

We wstępie stanowiącym najobszerniejszy rozdział rozprawy doktorskiej, podzielonym na podrozdziały, Doktorantka przedstawiła aktualny stan wiedzy dotyczący migotania przedsionków (diagnostyki, klasyfikacji, epidemiologii, mechanizmów powstawania, czynników ryzyka, obrazu klinicznego, powikłań oraz badań przesiewowych), ze szczególnym uwzględnieniem migotania przedsionków w kontekście choroby wieńcowej. Odrębny podrozdział wstępu zawiera informacje dotyczące lewego przedsionka, tj. anatomii, metod oceny w tym echokardiograficznych. Wstęp stanowi więc bardzo dobre uzasadnienie do podjęcia badań poszerzających wiedzę dotyczącą czynników ryzyka wystąpienia migotania przedsionków u pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia sercowego, ze szczególnym uwzględnieniem parametrów echokardiograficznych. Być może we wstępie należało by się również odnieść do migotania przedsionków indukowanego lekami, także potencjalnie stosowanymi w leczeniu świeżego zawału mięśnia sercowego (np. adenozyna, amiodaron, diltiazem, iwabradyna, propafenon).

W oparciu o przesłanki zawarte we wstępie Doktorantka sformułowała następujące cele pracy doktorskiej – ocena czynników ryzyka wystąpienia migotania przedsionków u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego w oparciu o analizy parametrów klinicznych, laboratoryjnych i echokardiograficznych, a w szczególności poszukiwanie odpowiedzi na następujące pytania: 1. Czy można wyodrębnić wśród czynników klinicznych takie, które mogą wskazywać na podwyższone ryzyko wystąpienia migotania przedsionków u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego?; 2. Czy istnieją parametry laboratoryjne, które mogą być czynnikiem prognostycznym rozwoju arytmii u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego?; 3. Czy jest możliwe wyodrębnienie wśród parametrów echokardiograficznych u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym takich, które stanowią czynnik ryzyka migotania przedsionków.

Dla zrealizowania postawionych celów Doktorantka włączyła do badań 74 chorych z ustalonym rozpoznaniem ostrego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST-T lub zawału mięśnia sercowego bez towarzyszącego uniesienia odcinka ST-T. Wszystkich uczestników badania poddano badaniu podmiotowemu i przedmiotowemu (m.in. dane demograficzne, BMI, BSA, ciśnienie tętnicze, MAP, elektroterapia, aktywność fizyczna, nawyki żywieniowe i dietetyczne, występowania i leczenie chorób układu sercowo-naczyniowego, leczenie farmakologiczne, EKG), wykonano badania laboratoryjne (m.in.

troponina, frakcja sercowa kinazy kreatynowej, białko C-reaktywne, eGFR, TSH, fT3, fT4, NTproBNP, TCh, LDL-Ch, HDL-Ch, TG, Hb, WBC, PLT, neutrofile e krwi obwodowej), elektrokardiograficzne, koronarograficznych (również zabieg angioplastyki jeśli był wykonany) oraz badania echokardiograficzne z zaawansowaną oceną lewego przedsionka (m.in. LAVi, LARs, PALS, LAScd, LASct, fala e, fala A, DT, e', GLS, EF) wg zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego oraz Europejskiego Towarzystwa Obrazowania Sercowo-Naczyniowego). U uczestników spełniających wymagania kalkulatora CHARGE-AF szacowano 5-letnie ryzyko wystąpienia migotania przedsionków. W ocenie ryzyka powikłań zakrzepowozatorowych stosowano skalę CHA₂DS₂VASc. Uczestników poza badaniem wstępnym poddano powtórnej ocenie po 3-14 miesiącach (obserwacja odległa, wizyty co ok. 2 miesiące; średni czas obserwacji 10,4±2,0 miesięcy). Pacjentów, do celów ostatecznej analizy podzielono na 2 grupy: 1. bez arytmii: pacjenci u których w czasie trwania badania nie rozpoznano migotania przedsionków oraz 2. z arytmią (migotaniem przedsionków), u których migotanie przedsionków zostało rozpoznane pierwszorazowo w czasie hospitalizacji lub w okresie obserwacji odległej. Wśród metod statystycznych zastosowano przede wszystkim testy umożliwiające porównanie poszczególnych badanych zmiennych różnicujących obie ostateczne badane grupy. Sposób zaplanowania badań świadczy o bardzo dobrym merytorycznym przygotowaniu Doktorantki (rzeczywista rekrutacja czterech pierwotnie zaplanowanych grup badawczych zwiększyłaby wartość poczynionych obserwacji; niestety brak możliwości włączenia do badań zakładanej liczby uczestników jest często obserwowane w czasie badań z udziałem pacjentów). Należy jednocześnie podkreślić i docenić prospektywny charakter badania.

Po przeprowadzeniu badań klinicznych, laboratoryjnych i elektrokardiograficznych, koronarograficznych oraz badań echokardiograficznych z zaawansowaną oceną lewego przedsionka Doktorantka wykazała, że wyższe ryzyko migotania przedsionków u pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia sercowego warunkują m.in. wiek, BMI, punktacja wg skali CHA₂DS₂, stężenia cholesterolu całkowitego oraz odsetka neutrocytów (wartości wyższe w grupie z migotaniem przedsionków), współwystępowanie cukrzycy oraz LDL-Ch (wartości wyższe w grupie bez migotania przedsionków). Do parametrów echokardiograficznych znamienne odróżniających chorych z badaną arytmią należały LA area, LAEF, EI, LASr, E, E/e', LASI, LV GLS, PALS+LV GLS. Ponadto wykazano istotnie mniejsze wartości LARs u pacjentów z cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek, jak również podwyższonego ciśnienia w lewym przedsionku oraz współwystępowania dysfunkcji rozkurczowej serca. Wykazano negatywną korelację LARs z wiekiem, ryzykiem wg skali CHARGE-AF oraz wg skali CHA₂DS₂VASc jak również LAVi. Stwierdzono również pozytywną korelację PALS z LAEF oraz LAFI. Obserwowano również istotnie mniejszy LAS u pacjentów z cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek, podwyższonym ciśnieniem w lewym przedsionku oraz współwystępowaniem

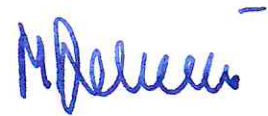
dysfunkcji rozkurczowej serca. Na uznanie zasługuje zastosowanie złożonych metod statystycznych umożliwiających bardziej wszechstronną analizę uzyskanych wyników.

Na podstawie przeprowadzonych badań Autorka stwierdziła, że występują czynniki kliniczne, parametry laboratoryjne i echokardiograficzne, które mogą być wskaźnikami ryzyka wystąpienia migotania przedsionków u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego, zwłaszcza w odniesieniu do parametrów echokardiograficznych w oparciu o nowe metody diagnostyczne. Analiza uzyskanych wyników umożliwiła odpowiedź na pytania sformułowane w celach badania i przedstawienie następujących wniosków: 1. Spośród przeanalizowanych czynników klinicznych u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego potwierdzono, że podwyższony wskaźnik masy ciała (BMI) wskazuje na wyższe ryzyko wystąpienia migotania przedsionków. Wykazano, że pacjenci z arytmia byli starsi i częściej występowały u nich zaburzenia gospodarki węglowodanowej; 2. Wnikliwa ocena panelu badań laboratoryjnych wykazała, że niższe poziomy zarówno cholesterolu całkowitego, jak i jego frakcji lipoprotein o niskiej gęstości mogą wiązać (wiązać) się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia migotania przedsionków; 3. Spośród parametrów echokardiograficznych wyodrębniono odkształcenie lewego przedsionka w fazie rezerwuaru (LASr), tożsame ze szczytowym odkształceniem podłużnym przedsionka (PALS), całkowitą frakcję opróżniania lewego przedsionka (LAEF), powierzchnię lewego przedsionka (LA area), wskaźnik sztywności lewego przedsionka (LASI), wymiar końcoworozkurczowy lewej komory serca (LVEDd), globalne odkształcenie podłużne lewej komory (GLS) oraz jego sumę ze szczytowym odkształceniem lewego przedsionka w wartościach bezwzględnych (PALS+GLS), a także iloraz maksymalnej prędkości napływu wczesnorozkurczowego lewej komory oraz maksymalnej prędkości ruchu pierścienia mitralnego jako te, które mogą wskazywać na podwyższone ryzyko wystąpienia arytmii. Sformułowane przez Doktorantkę wnioski dobrze oddają uzyskane wyniki, wynikają bezpośrednio z analizy uzyskanych wyników.

Dyskusja przeprowadzona przez Autorkę jest prowadzona bardzo dojrzałe. Doktorantka umiejętnie odniosła własne wyniki do dostępnych danych literaturowych. W dyskusji Autorka wskazuje na możliwe zastosowanie oznaczania wybranych parametrów echokardiograficznych lewego przedsionka jako potencjalnych wykładników służących do oceny szansy wystąpienia migotania przedsionków (które może występować bez manifestacji klinicznej u ok. 40% pacjentów). Ich implementacja do praktyki klinicznej mogłaby się przyczynić do wzrostu skuteczności diagnostyki migotania przedsionków w okresie okołozawałowym (zwłaszcza wobec możliwej farmakoterapii lekami ograniczającymi manifestację kliniczną arytmii). Interesujący jest również fragment dyskusji dotyczący raczej nieoczekiwanej obserwacji niższych stężeń LDL-Ch w grupie pacjentów z migotaniem przedsionków. W końcowym fragmencie dyskusji, co nie zawsze jest spotykane w rozprawach Doktorantka wskazuje na ograniczenia pracy, z którymi należy się w pełni zgodzić. Do podstawowych ograniczeń należy zaliczyć liczbę zrekrutowanych pacjentów oraz krótki

czas obserwacji (jedną z przyczyn mogła być realizacja projektu badawczego w okresie pandemii SARS-CoV-2). Trudno natomiast zgodzić się ze stwierdzeniem, że niewielka liczba badanych pacjentów uniemożliwiła w niektórych sytuacjach wykazanie istotności statystycznej (ta nie zawsze gwarantuje wykazanie znamienych różnic przy faktycznym ich braku, ale z pewnością zwiększa moc statystyczną).

Reasumując należy stwierdzić, że cel pracy został w pełni zrealizowany, a uzyskane wyniki są oryginalnym osiągnięciem Autorki, która dobrze opanowała nietatwy warsztat badawczy i wykazała dobre merytoryczne przygotowanie. Uważam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska stanowi znaczący dorobek z elementami nowości naukowych i w pełni spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668)". Dlatego też zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy o dopuszczenie lek. Beaty Jacuś do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. n. med. Marek Droździk