



Gdański Uniwersytet Medyczny

II Katedra i Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca

ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk

fax (58) 349 39 20; tel. 349 39 10 - sekretariat

Gdańsk 2021-09-11

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz Karoliny Kupczyńskiej zatytułowanej: „Znaczenie rokownicze oceny funkcji lewego przedsionka przy zastosowaniu zaawansowanych technik echokardiograficznych u pacjentów z migotaniem przedsionków poddawanych kardiowersji elektrycznej.”

Migotanie przedsionków (*atrial fibrillation*, AF) jest najczęstszą arytmia stanowiącą wyzwanie XXI wieku, ponieważ zwiększa ryzyko wystąpienia udaru mózgu, rozwoju niewydolności serca, a przede wszystkim zgonu. Do rozwoju AF predysponuje szereg chorób układu sercowo-naczyniowego wpływających na przebudowę i funkcję lewego przedsionka (*left atrium*, LA). Postępowanie w AF ma na celu identyfikację czynników predysponujących do wystąpienia arytmii, zmniejszenie ryzyka udaru mózgu oraz wybór strategii postępowania polegającej na kontroli częstości lub rytmu serca. Jedną z metod przywracania rytmu zatokowego jest kardiowersja elektryczna (*electrical cardioversion*, ECV), a badanie echokardiograficzne odgrywa kluczową rolę przy kwalifikacji pacjentów do tej strategii postępowania. W rutynowej praktyce klinicznej ocenia się przede wszystkim na funkcję skurczową lewej komory (*left ventricle*, LV), występowanie wad zastawkowych oraz wielkość LA, a w badaniu przezprętykowym wyklucza się obecność skrzepliny w uszku LA, jednak nowoczesne techniki echokardiograficzne, a zwłaszcza dwupłaszczyznowa analiza odkształcenia umożliwiają dużo bardziej precyzyjną analizę funkcji przedsionków. Skuteczność ECV zależy od wielu czynników klinicznych, jednak wydaje się, że to właśnie stopień przebudowy LA, jego wielkość i funkcja skurczowa mają decydujący wpływ na utrzymanie rytmu zatokowego. Te wszystkie czynniki sprawiają, że temat, którego podjęła się Doktorantka w swojej pracy badawczej jest niezwykle aktualny i ważny klinicznie.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska stanowi swoiste studium funkcji LA w kontekście AF. Doktorantka przeanalizowała wartość rokowniczą szeregu innowacyjnych parametrów echokardiograficznych, w głównej mierze opartych o dwuwymiarową analizę odkształcenia, w przewidywaniu skuteczności ECV, utrzymania rytmu zatokowego oraz wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji długoterminowej. Dodatkowo praca analizuje wpływ parametrów klinicznych, w tym charakterystyki arytmii i zastosowanej farmakoterapii na uzyskane wyniki.

Rozprawa doktorska jest monografią. Układ pracy jest typowy i obejmuje wstęp, metodykę, podsumowanie wyników, wnioski, dyskusję, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz 133 pozycje trafnie dobrane i aktualnego piśmiennictwa. Manuskrypt przygotowany jest bardzo starannie, zawiera 40 tabel i 43 ryciny, a na podkreślenie zasługuje niezwykle precyzyjny zwarty język i piękna polszczyzna.

Wstęp do rozprawy jest rzeczowy i skoncentrowany na problemie badawczym. Doktorantka zaznajamia czytelnika z epidemiologią i etiopatogenezą AF. Omawia czynniki ryzyka wystąpienia arytmii, przedstawia różne skale oceny ryzyka w AF oraz strategie i metody leczenia. Następnie opisuje embriologię oraz anatomię przedsionków, która ułatwia zrozumienie patofizjologii powstawania skrzeplin w uszku LA. Kolejne rozdziały przedstawiają poszczególne fazy skurczu przedsionków oraz etapy rozwoju kardiomiopatii przedsionkowej. Na podkreślenie zasługuje szczegółowe omówienie zarówno tradycyjnych, jak i nowoczesnych technik analizy echokardiograficznej w kontekście metodyki zastosowanej we własnej pracy badawczej. Już we wstępie widać analityczne podejście Doktorantki do omawianego zagadnienia, ponieważ podkreśla zarówno korzystne cechy poszczególnych technik, jak i błędy, które można popełnić przy niewłaściwej akwizycji i interpretacji obrazów. Autorka opisuje również charakterystykę przepływu w żyłach płucnych, mogącego odzwierciedlać ciśnienie w LA. Niestety w pracy badawczej zabrakło mi tej analizy, bądź w echokardiograficznym badaniu przezklatkowym lub, co byłoby jeszcze bardziej interesujące, w poszczególnych żyłach płucnych w badaniu przezprzełykowym.

Cele pracy sformułowane są prawidłowo i świadczą o nowatorskim podejściu Doktorantki do pracy badawczej. Z punktu widzenia klinicznego na szczególne podkreślenie, zasługuje próba identyfikacji echokardiograficznych parametrów rokowniczych nawrotu AF w obserwacji odległej, ze szczególnym uwzględnieniem rozbudowanej analizy wielkości i funkcji LA.

Badanie miało charakter prospektywny i obejmowało 86 pacjentów z AF poddawanych ECV oraz 48 grupę kontrolną bez rozpoznania AF dobraną pod względem charakterystyki klinicznej oraz frakcji wyrzutowej LV. Grupa kontrolna umożliwiła porównanie parametrów echokardiograficznych

u pacjentów z AF w pierwszej dobie po ECV z parametrami chorych, u których AF nigdy nie wystąpiło. Okres obserwacji grupy z AF obejmował 2 lata. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania są dobrze przemyślane.

Protokół diagnostyczno-terapeutyczny pracy badawczej był bardzo obszerny i obejmował analizę zarówno danych klinicznych, jak i laboratoryjnych, kwantyfikację ryzyka zakrzepowatorowego oraz ryzyka krwawień w 2 skalach. Niezwykle dokładna i nowatorska była jednak przede wszystkim ocena echokardiograficzna LV i LA. Analiza LA oprócz wielkości, obejmowała ilościową dwuwymiarową ocenę odkształcenia we wszystkich fazach cyklu serca łącznie z oceną dyspersji odkształcenia i wskaźnika sztywności. Doktorantka skoncentrowała się na wartości predykcyjnej tych parametrów w utrzymaniu rytmu zatokowego w obserwacji długoterminowej. Wspomniane parametry LA są trafnie dobrane, ponieważ teoretycznie odkształcenie LA koresponduje ze stopniem zwłóknienia ściany przedsionka oraz z nasileniem dysfunkcji rozkurczowej, czyli istnieją patofizjologiczne podstawy ich związku z dalszym przebiegiem klinicznym u pacjentów z AF. W literaturze światowej brakuje tego typu badań zwłaszcza z obserwacją długoterminową. Interesujące jest również zwrócenie uwagi nie tylko na globalne odkształcenie samej LV, ale na całkowite maksymalne odkształcenie lewostronnych jam serca. W metodyce badania zabrakło mi jednak, poza uprzednio wspomnianym przepływem w żyłach płucnych, oceny ciśnienia i wielkości prawej komory, analizy odkształcenia prawego przedsionka oraz dyssynchronii międzyprzedsionkowej. Te parametry mają udowodniony związek z etiopatogenezą AF. Punkty końcowe badania są dobrze zdefiniowane, a jedynie zastanawia włączenie do nich wystąpienie poważnych krwawień. Jaki potencjalny związek może istnieć między parametrami echokardiograficznymi, a wystąpieniem poważnych krwawień w obserwacji odległej?

Dogłębna, rozbudowana i doskonale dobrana do specyfiki pracy badawczej jest zastosowana analiza statystyczna, w której oprócz standardowych analiz różnic i korelacji, wykorzystano krzywe operacyjno-charakterystycznych ROC z oznaczeniem indeksu Youdena w celu wyznaczenia optymalnych punktów odcięcia poszczególnych zmiennych, modele regresji logistycznej, proporcjonalnego hazardu Coxa oraz regresji krokowej wstecznej. Rzadko mam przyjemność recenzowania prac z tak dobrze przemyślaną i wykonaną analizą statystyczną!

Wyniki badań ujęte są w przejrzystych tabelach, wykresach oraz rycinach, które bardzo ułatwiają zapoznanie się z uzyskanymi rezultatami. W grupie badanej z AF przeważali pacjenci z zachowaną frakcją wyrzutową, umiarkowanym powiększeniem LA oraz łagodną niedomykalnością zastawki mitralnej. Parametry echokardiograficzne oceniane w pierwszej dobie po skutecznej ECV wykazywały istotną poprawę, jednak większość z nich nie osiągała wartości porównywalnych do

grupy kontrolnej. Utrzymywała się obniżona funkcja skurczowa LA, najpewniej związana z ogłuszeniem przedsionka po ECV. Oceniane parametry echokardiograficzne okazały się mało przydatne w przewidywaniu skuteczności ECV - nie zidentyfikowano żadnej niezależnej istotnej statystycznie zmiennej, najpewniej z uwagi na wysoki 90% odsetek konwersji do rytmu zatokowego.

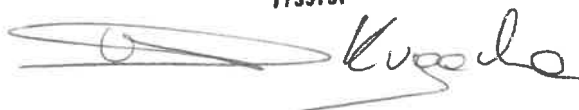
Tymczasem w obserwacji odległej wartość analizowanych parametrów klinicznych oraz echokardiograficznych w przewidywaniu nawrotu arytmii, który wystąpił aż u 68% chorych, okazała się wysoka. Zgodnie z przewidywaniami nawrót arytmii częściej wystąpił u chorych z przetrwałym niż z napadowym AF, dłuższym wywiadem czasu trwania arytmii, wyższymi poziomami NT-proBNP oraz rzadziej stosujących leki antyarytmiczne (zwłaszcza amiodaron i leki beta-adrenolityczne), blokery receptora aldosteronu i statyny. Spośród parametrów echokardiograficznych, w grupie z nawrotem arytmii, stwierdzono większy stopień przebudowy jam serca i większą niedomykalność mitralną. Interesująca jest analiza porównawcza parametrów echokardiograficznych ocenianych w pierwszej dobie po konwersji rytmu zatokowego. W grupie bez nawrotu AF w obserwacji odległej poprawa parametrów echokardiograficznych, a zwłaszcza odkształcenia LV, LA w fazie rezerwuaru oraz wskaźnik sztywności LA były większe, aniżeli w grupie z nawrotem arytmii. Ponadto, w grupie bez nawrotu arytmii już w pierwszej dobie po ECV, funkcja LA, oceniana na podstawie odkształcenia w okresie rezerwuaru oraz pompy była wyższa. W przeprowadzonej analizie statystycznej na podkreślenie zasługuje zwłaszcza wyodrębnienie wartości odcięcia 4,4% dla parametru $^{SR}LA-S^{ct}$ (odkształcenia LA w fazie aktywnej pompy ocenianego w pierwszej dobie po ECV). Ten parametr może okazać się bardzo przydatny w praktyce klinicznej do oceny ryzyka nawrotu arytmii lub ponownej hospitalizacji w obserwacji długoterminowej. Ponadto podkreślić należy skonstruowanie modeli wieloczynnikowych i wyodrębnienie dobrze dopasowanego modelu prognozującego utrzymanie rytmu zatokowego z wykorzystaniem wyżej opisanego parametru funkcji LA. Wnioski pracy ujęte są w 9 punktach wraz z podpunktami szczegółowymi i trafnie przedstawiają uzyskane wyniki.

Dyskusja jest rzeczowa, wnikliwa i krytyczna. Kolejne jej części koncentrują się na problemach badawczych adekwatnych do analizowanych wyników. Własne wyniki Doktorantka konfrontuje z wynikami opublikowanych badań dotyczących oceny wartości rokowniczej analizowanych parametrów w utrzymaniu rytmu zatokowego i zdarzeń niepożądanych w analogicznych populacjach. Ta część rozprawy w pełni ukazuje zorientowanie Doktorantki w aktualnej literaturze dotyczącej skomplikowanej problematyki interpretacji wyników odkształcenia mięśnia lewej komory i LA w poszczególnych fazach cyklu serca.

Podsumowując praca Doktorantki jest bardzo ważna klinicznie, przyczynia się do wyjaśnienia patomechanizmu nawrotu AF w obserwacji długoterminowej oraz wyodrębnia nowoczesne parametry funkcji LA będące predyktorami progresji choroby. Lekarka Karolina Kupczyńska jasno przedstawia cele badawcze, dokonuje ich weryfikacji z wykorzystaniem odpowiednich narzędzi statystycznych i umiejętnie przedstawia wyniki, a następnie przekonująco prowadzi dyskusję. Wymienione uwagi nie wpływają na ostateczną bardzo wysoką merytoryczną ocenę pracy, w której Doktorantka wykazała, że jest dojrzałym i krytycznym badaczem. Uważam, że przedstawiona mi do recenzji praca całkowicie spełnia warunki ustawowe stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych.

Stawiam zatem wniosek o dopuszczenie lek. Karoliny Kupczyńskiej przez Wysoką Radę Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Biorąc pod uwagę nowatorski i ważny klinicznie charakter badań wnoszę o wyróżnienie przedstawionej mi do recenzji rozprawy doktorskiej.

prof. dr hab. Alicja Dąbrowska-Kugaćka
specjalista chorób wewnętrznych
Kardjologia
7733757



Prof. dr hab. med. Alicja Dąbrowska-Kugaćka

