

Prof. dr hab. n. med. Mirosław Kowalski
Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego -
Państwowy Instytut Badawczy
ul. Alpejska 42
04-628 Warszawa

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lek. med. Piotra Hamali**

**pt: „Ocena wpływu nadużywania alkoholu etylowego na funkcję serca –
charakterystyka kliniczna, badanie przy użyciu echokardiograficznej metody śledzenia
markerów akustycznych oraz analiza wartości prognostycznej”**

Warszawa, 2022-05-31

Spożycie alkoholu w krajach cywilizowanych pozostaje niezmiennie wysokie a statystyki lat pandemii są wręcz alarmujące. Zjawisko nadużywania alkoholu należy rozpatrywać w wymiarze społecznym, psychologicznym oraz medycznym. Aspekt medyczny, najbardziej odnoszący się do pracy lekarza, okazuje się złożony i wymaga uruchomienia opieki wielospecjalistycznej nad pacjentem uzależnionym, u którego alkohol rozwinął szereg działań ubocznych. Układ sercowo-naczyniowy jest jednym z wielu, w których nadmierne spożycie alkoholu przejawia swój dewastujący charakter. Temat rozprawy, podjęty przez lek. med. Piotra Hamalę, wydaje się potrzebny i bardzo aktualny. Autor w rozległym wstępie przedstawił epidemiologię spożycia alkoholu oraz jego wpływ na zdrowie. Kardiologów z pewnością zainteresuje odwołanie się do pierwszego opisu tzw. „marskości serca – cirrhosis of the heart” z roku 1873. Autor słusznie podjął trud rozgraniczania spożycia alkoholu w zależności od czasu trwania picia oraz spożytej całkowitej jego ilości.

Autor we wstępie zwraca uwagę na wywołane alkoholem procesy chorobowe i tłumaczy ich mechanizm. Spośród najczęstszych wymienia prowokowane alkoholem oporne nadciśnienie tętnicze, kardiomiopatię rozstrzeniową, napadowe arytmie nadkomorowe z typowym w tej grupie napadowym migotaniem przedsionków. Wstęp do pracy doktorskiej jest interesujący, a jego podrozdziały mogą stanowić zwarte kompendium wiedzy epidemiologicznej, genetycznej, molekularnej.

Cele pracy są jasno sformułowane. Jest ich aż sześć, co dowodzi wielowymiarowego potraktowania tematu. Autor włączył do badania 101 pacjentów w średnim wieku 49 lat, z wyraźną przewagą mężczyzn. Rekrutacja dokonywała się w kilku oddziałach i klinikach, co potwierdza sprawność autora w koordynowaniu projektu. Grupę kontrolną stanowiło 56 pacjentów negujących regularne spożycie alkoholu, nie mających wywiadu chorób układu krążenia. Protokół badania uwzględniał wywiad psychologiczny, ilość spożytego alkoholu z podziałem na średnie spożycie dzienne i tygodniowe, badanie fizykalne, laboratoryjne, echokardiograficzne. Dla środowiska kardiologów szczególne znaczenie ma charakterystyka wykorzystująca badanie ultradźwiękowe, bowiem autor postanowił zastosować zarówno parametry tradycyjne, określające funkcję skurczową i rozkurczową mięśnia lewej komory serca, jak i parametry charakteryzujące odkształcenia regionalne.

Recenzent pragnie podkreślić, że jest to prawdopodobnie pierwsza tak kompleksowa charakterystyka grupy pacjentów nadużywających alkohol w kontekście funkcji układu sercowo-naczyniowego. Spośród wielu ciekawych obserwacji, warto zwrócić uwagę na istotnie szybszą częstość serca w grupie badanej (78 vs 66 uderzeń na minutę), co potwierdza tezę, że dysfunkcja układu autonomicznego, towarzysząca nadmiernemu spożyciu alkoholu może przejawiać się różnicą w zakresie tak podstawowej cechy układu krążenia. Interesujące są spostrzeżenia echokardiograficzne i podział grupy badanej na podgrupy, charakteryzujące się różną przebudową mięśnia lewej komory. Ciekawe są także obserwacje mówiące o funkcji komory analizowanej za pomocą parametrów tradycyjnych i nowatorskich (strain globalny, strain warstwowy). Warto zaznaczyć, że funkcja mięśnia była charakteryzowana poprzez parametry skurczu i rozkurczu. W analizie wpływu alkoholu na układ sercowo-naczyniowy uwzględniono różne modele picia w podziale na alkohole nisko i wysokoprocentowe i zwrócono uwagę na mniej dewastujący wpływ alkoholi niskoprocentowych, jeśli chodzi o nasilenie objawów niewydolności serca, przerost mięśnia, powiększenie jamy lewego przedsionka.

Niezwykle wartościowa jest analiza wystąpienia punktu końcowego w zależności od parametrów echokardiograficznych i biochemicznych. Autor wykazał znaczenie frakcji wyrzutowej, globalnego strainu podłużnego, wartości NT proBNP. W toku analizy okazało się, że parametry echokardiograficzne są silniejszym determinantem rokowania. Największe znaczenie okazały się mieć w tym względzie frakcja wyrzutowa i GLS. Wartość predykcyjna poszczególnych parametrów jest dobrze zilustrowana na krzywych ROC. Wyznaczono wartości odcinające dla przeżycia wolnego od złożonego punktu końcowego w okresie 50 miesięcy obserwacji. Interesująca jest również analiza wieloczynnikowa, w której, dzięki zastosowaniu analizy regresji logistycznej, autor potwierdził wartość GLS, jako jedyne go predyktora wystąpienia złożonego punktu końcowego. Ciekawe są porównania zależności wartości jednostki spożywanego alkoholu tygodniowo i grubości mięśnia lewej komory oraz parametrów funkcji skurczowej i rozkurczowej, gdzie wraz z wartością AUD, obserwowano nasilenie cech dysfunkcji.

Recenzent podkreśla wartość pracy jako zbioru niezwykle ciekawych obserwacji dotyczących zachowania się układu sercowo naczyniowego u osób systematycznie nadużywających spożycie alkoholu. Autor sprawnie porusza się w gąszczu danych różnych obszarów diagnostyki i potrafi z przeprowadzonych porównań i korelacji wyciągać właściwe wnioski. Autor przypomniał w rozprawie, co należy uznać za zabieg słuszny, skalę Michigan – test oceny uzależnienia od alkoholu (Michigan Alcoholism Screening Test - MAST) oraz skalę depresji Becka i jej składowe. Chociaż nie wszyscy pacjenci, przystępujący do badania formularze te wypełnili, autor mógł przeprowadzić ocenę kilku ważnych klinicznie korelacji.

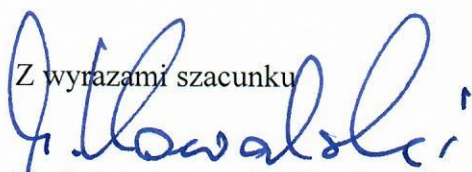
Pragnę z obowiązku zwrócić uwagę na kilka elementów pracy, które w moim przekonaniu wymagają uszczegółowienia, bądź dyskusji. Recenzent wyraża wątpliwość, czy uzasadnione było wypełnianie formularza MAST przez grupę kontrolną, skoro warunkiem wejścia do tej grupy jest abstynencja. Tabela 14 włącza obie skale, chociaż autor zmienił w niej kolejność analizy, rozpoczynając od skali depresji. Tabela 6 uwzględnia zarówno choroby, jak i objawy. Recenzent sugeruje podział tabeli na dwie części, co uczyniłoby prezentację bardziej przejrzystą. Recenzent nie rozumie uwagi w tabeli 8, dotyczącej wartości wskaźnika de Ritisa >1 , charakteryzującego stan alkoholowej choroby wątroby. Oznaczałoby to, że grupa kontrolna cierpi z powodu tej choroby. W tabeli 9 nie są wyjaśnione skróty TD, AUD oraz FT. Jeśli tabela ma stanowić niezależną platformę przekazu, skróty te powinny być

rozwinęte. Podobna uwaga dotyczy tabeli 17, w której autor nie wyjaśnił skrótu LVMI. W wykazie skrótów na stronie 8 wymiary końcowo rozkurczowy i końcowo skurczowy lewej komory są błędnie zaznaczone jako LVd i LVs a nie LVEDd i LVESd.

Recenzent zauważa defekty ryciny 7. W panelu A bowiem wadliwie zaznaczony jest region zainteresowania, nie odzwierciedlający segmentów przegrody międzykomorowej. Referencją czasową dla skurczu prawej komory serca jest czas zamknięcia zastawki płucnej i w charakterystyce mechaniki prawej komory serca, taki czas powinien zostać uwzględniony. Recenzent zastanawia się, dlaczego warstwowość strainu autor wyliczał tylko dla ścian lewej komory, a nie dla wolnej ściany prawej komory, którą także charakteryzował. Autor przedstawia w swojej pracy 6 rozbudowanych wniosków. Być może ich przesłanie kliniczne byłoby silniejsze, gdyby były przedstawione w bardziej zwartej formie.

W części bibliografii można znaleźć 163 pozycje. Tę część recenzent uważa za nieuporządkowaną i sugeruje jej przeredagowanie na potrzeby przygotowywanych artykułów. W poszczególnych pozycjach można znaleźć odnośniki internetowe, daty tworzonego dostępu, adresy stron internetowych, identyfikatory cyfrowe a nie ostateczne pozycje bibliometryczne. Zwracają uwagę różnice w sposobie prezentacji autorów, a także w kilku przypadkach, brak nazwiska autora cytowanej pozycji. Recenzent ma sporo uwag lingwistycznych. Recenzent natknął się na liczne błędy interpunkcyjne a także stylistyczne i edytorskie (12 gram alkoholu, na przestrzeni lat, wymiar został zmierzony, zilustrowano liczbę punktów, opartych o alkohole nisko i wysokoprocentowe, ocean ryzyka, projekcja dwójmowa i trójmowa). Recenzent pragnie zwrócić uwagę na błąd w tytule rozdziału 5.8.5 i 5.11 oraz niepoprawną pisownię Kaplana – Meiera w rycinach 26-34. Z uwag edytorskich warto wziąć pod uwagę użycie wartości procentowej w nawiasie a nie po ukośniku, gdyż jest to mylące.

Podsumowując, praca lek. med. Piotra Hamali porusza bardzo istotną problematykę kliniczną, jest dobrze zaplanowana, spójna i starannie przeprowadzona. Zamieszczone powyżej uwagi nie umniejszają wartości rozprawy. Pomiar odkształcenia mięśnia sercowego, zastosowany w pracy jest niezwykle ciekawym kierunkiem badań, a sama metoda pozwala na detekcję przedklinicznych etapów uszkodzenia mięśnia lewej komory. Ma to szczególne znaczenie w kontekście stawianej tezy, że kardiomiopatia alkoholowa na wczesnych etapach jest chorobą odwracalną i nawet redukcja ilości spożywanego alkoholu może poprawić funkcję miokardium. Znaczenie strainu globalnego warto więc w tym kontekście rozpowszechniać, zwłaszcza że jest on obecnie uzyskiwany przez wielu badaczy, w zdecydowanej większości aparatów ultradźwiękowych. Praca lek. med. Piotra Hamali spełnia kryteria stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych i z pełnym przekonaniem wnioskuję o dopuszczenie autora do dalszych etapów postępowania.

Z wyrazami szacunku


Prof. dr hab. n.med. Miroslaw Kowalski
Klinika Wad Wrodzonych Serca
Narodowy Instytut Kardiologii - Państwowy Instytut Badawczy