

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. med. Irminy Urbanek
pt.: „Ocena funkcji autonomicznego układu nerwowego u pacjentek z nieadekwatną
tachykardią zatokową poddanych kontrolowanemu treningowi fizycznemu.
Prospektywne, randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną.”**

Rozprawa doktorska lek. med. Irminy Urbanek pt.: „Ocena funkcji autonomicznego układu nerwowego u pacjentek z nieadekwatną tachykardią zatokową poddanych kontrolowanemu treningowi fizycznemu. Prospektywne, randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną.” to niezwykle interesujące opracowanie oryginalne, poruszające ważny problem kliniczny i naukowy.

Choroby układu sercowo naczyniowego są, pomimo ciągłego postępu technik diagnostycznych i terapeutycznych, jednym z najpowszechniejszych populacyjnych problemów zdrowotnych. Zaburzenia rytmu serca stanowią jeden z niezwykle ważnych elementów w ich obrębie. Zróżnicowanie arytmii jest niezwykle duże, zaliczamy tu bowiem zarówno takie, które bezpośrednio zagrażają życiu człowieka, jak częstoskurcz komorowy czy migotanie komór. Należą do nich również arytmie o przebiegu często skąpo bądź bezobjawowym, jak migotanie przedsionków, niosące jednak ze sobą poważne zagrożenie życia i zdrowia. Nieadekwatna tachykardia zatokowa (IST) jest jednym z rodzajów zaburzeń rytmu, w moim przekonaniu, do tej pory dość często, a niesłusznie pomijanym w badaniach naukowych i analizach. Pomimo bowiem, że zaliczana jest do łagodnych arytmii nadkomorowych, jej przebieg bywa niekiedy niezwykle dokuczliwy dla pacjentów. Uporczywie występująca tachykardia prowadzić może również do rozwoju tachykardiomiopatii, ze wszystkimi tego niekorzystnymi następstwami klinicznymi. Obecnie stosowane w leczeniu tego schorzenia rodzaje farmakoterapii bywają często nieskuteczne. Natomiast metody leczenia inwazyjnego wciąż nie mają jednoznacznie ugruntowanej

pozycji, a ich wyniki odległe budzą wątpliwości. Wynika to z faktu, że wciąż brak jest danych z obserwacji wieloletniej w przypadku zastosowania technik modyfikujących funkcjonowanie układu autonomicznego serca, a usuwanie obszarów aktywności ektopowej może wiązać się z umiarkowaną skutecznością i stosunkowo wysokim ryzykiem. Dodatkowo, powikłania czy też niekorzystne następstwa technik zabiegowych mogą być trwałe, co dla osób młodych u których występuje omawiany rodzaj zaburzeń rytmu stanowić może dramatyczne doświadczenie na całe życie. Stąd też uważam, że podjęcie tego tematu jest niezwykle zasadne, zarówno z przyczyn naukowych jak i klinicznych. Szczególnie należy podkreślić metodykę badania, która obejmowała przeprowadzenie prospektywnego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną, pozwalającego na obiektywną ocenę zastosowanej techniki terapeutycznej.

Praca ma typowy układ. We wstępie autorka przedstawia najistotniejsze informacje dotyczące nieadekwatnej tachykardii zatokowej, w tym zarówno kryteriów rozpoznania, jak i stosowanych obecnie metod terapeutycznych. W sposób niezwykle kompetentny przedstawia także informacje dotyczące wysiłku fizycznego jako formy terapii, a także znaczenia aktywności autonomicznego układu nerwowego serca oraz rodzajów testów diagnostycznych oceniających jego funkcje.

W mojej opinii wstęp właściwie przygotowuje do analizy pracy, uzasadnia podjęcie tematu badawczego i świadczy o bardzo dobrej znajomości zagadnienia.

Podkreślić też trzeba, że Doktorantka zna adekwatne piśmiennictwo i cytuje wyniki badań w sposób obiektywny i trafny.

Cele pracy zostały precyzyjnie sformułowane.

Obejmują one:

- 1) potwierdzenie istnienia dysautonomii ANS u pacjentek z IST;
- 2) ocena zmiany aktywności ANS u pacjentek z IST pod wpływem regularnego treningu fizycznego;
- 3) ocena zmiany wydolności fizycznej i częstości akcji serca u chorych z IST pod wpływem wysiłku fizycznego;

- 4) ocena zmiany stopnia nasilenia objawów klinicznych u chorych z IST poddanych regularnemu treningowi fizycznemu;
- 5) wykazanie utrzymywania się zmiany aktywności ANS, wydolności fizycznej i nasilenia objawów w czasie trwania regularnej aktywności fizycznej.

Projekt badawczy uzyskał akceptację Komisji Bioetyki przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi na przeprowadzenie badania - nr RNN/174/15/KE z dnia 16.06.2015r.

W rozdziale „Materiał i metody” Doktorantka charakteryzuje grupę badaną.

Do prospektywnego badania obserwacyjnego włączono pełnoletnie kobiety z objawową, oporną na leczenie farmakologiczne IST. Każda z osób badanych otrzymała pełną informację o celach i sposobie przeprowadzania badania oraz wyraziła pisemną zgodę na udział w projekcie. W trakcie 2 - letniego okresu próby do badania zostało włączone 36 kobiet, przy czym w trakcie jego trwania 2 pacjentki odmówiły dalszego udziału, a 2 wykazały brak systematyczności w ćwiczeniach i zostały wykluczone. Ostatecznie badanie ukończyły 32 pacjentki w wieku 22 - 48 lat z potwierdzonym rozpoznaniem IST. Randomizacja w stosunku 1:1 z wykorzystaniem typowego oprogramowania komputerowego następowała w dniu uzyskaniu zgody i potwierdzeniu kryteriów udziału w badaniu. Pacjentki proporcjonalnie sklasyfikowano do jednej z dwóch grup: grupa A – poddana regularnemu treningowi fizycznemu (16 osób ukończyło badanie) oraz grupa B – kontrolna, stosująca tylko leczenie konwencjonalne (16 osób ukończyło badanie).

Przyjęto następujące kryteria włączenia do badania:

- 1) zdiagnozowana objawowa IST (diagnoza oparta na podstawie tachykardii zatokowej rejestrowanej w 24-godzinnym badaniu holterowskim ze średnią częstością rytmu serca powyżej 90/min, bądź średnim HR w trakcie czuwania powyżej 100/min), oporna na leczenie farmakologiczne (objawy mimo maksymalnych tolerowanych dawek beta-blokery, blokery kanału wapniowego i/lub iwabradyny);
- 2) rytm zatokowy w spoczynkowym EKG;

3) wiek 18-60 lat.

Kryterium wyłączenia stanowiły:

- 1) dotychczasowa nieoptymalna farmakoterapia;
- 2) wyczynowe uprawianie sportu w przeciągu ostatnich 10 lat;
- 3) wywiad zaburzeń przewodzenia i automatyzmu;
- 4) stan po implantacji rozrusznika serca;
- 5) neuropatia obwodowa;
- 6) niestabilna dławica piersiowa;
- 7) niewydolność serca oceniana wg objawowej skali New York Heart Association (NYHA) klasy III / IV;
- 8) wady serca;
- 9) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;
- 10) niezdolność do wykonywania ćwiczeń fizycznych (dodatkowe kryterium dla grupy A).

Co istotne, wszystkie włączone do badania kobiety miały prawidłową masę ciała lub niewielką nadwagę, nie stwierdzono otyłości. Żadna z pacjentek nie miała strukturalnej choroby serca, cukrzycy ani innych schorzeń, w tym neurologicznych mogących wpływać na aktywację autonomiczną. Należy też zaznaczyć, iż obie grupy badana i kontrolna pod względem charakterystyki klinicznej były do siebie zbliżone i nie rejestrowano istotnych różnic.

W grupie badanej przeprowadzono program treningu fizycznego. Jego protokół zawierał ćwiczenia typu fitness, z częstością 3 razy w tygodniu po 45 min. przez pierwsze 2 miesiące, a następnie 4 razy w tygodniu po 60 min. przez kolejne 4 miesiące. Obejmował on połączenie ćwiczeń kardio (w pozycji leżącej i/lub pionowej np. jazda na rowerze, wiosłowanie, bieg na bieżni, orbitrek) i treningu siłowego. Każda chora otrzymała pisemny plan zajęć, dzienniczek ćwiczeń z oceną objawów zależnych od IST oraz możliwość regularnej kontroli z lekarzem uczestniczącym w badaniu. Bieżący plan ćwiczeń odbywał się pod nadzorem trenera personalnego.

U wszystkich chorych objętych badaniem przeprowadzono testy diagnostyczne:

- Spoczynkowe badanie elektrokardiograficzne;
- Ambulatoryjne monitorowanie elektrokardiograficzne metodą Holtera;
- Elektrokardiograficzną próbę wysiłkową;
- Testy oceniające aktywność układu autonomicznego - test aktywnej pionizacji, test przetrwałego izometrycznego skurczu mięśni przedramienia, próbę Valsalvy, test powolnego głębokiego oddychania. U każdej pacjentki określano nasilenie objawów wg skali EHRA, oceniając ich obecność i ewentualne nasilenie wg. autorskiej, 6-stopniowej skali częstości występowania objawów.

Uzyskane wyniki poddano analizie, zarówno wśród grupy kobiet aktywnie ćwiczących pod kątem wpływu treningu fizycznego na oceniane wyjściowo parametry. Ocenie została poddana również zmienność w czasie w/w parametrów wśród kobiet z grupy kontrolnej. Uzyskane dane poddano analizie statystycznej. Metodyka statystyczna została dobrana prawidłowo i nie budzi moich zastrzeżeń.

Wyniki przeprowadzonych badań i analiz statystycznych zostały przedstawione bardzo przejrzysto i niezwykle starannie.

W pojedynczym zapisie spoczynkowego EKG po 3 miesiącach obserwacji nastąpiła redukcja w częstości rytmu serca tylko w grupie badanej (grupa A) i była to zmiana istotna statystycznie. Również analiza badania holterowskiego EKG potwierdziła spadek średniej częstości rytmu serca pod wpływem wysiłku fizycznego w grupie badanej po okresie 3 miesięcy i jego utrzymywanie się w obserwacji po 6 miesiącach.

Spadek średniej częstości akcji serca w Holter EKG w grupie badanej był wynikiem spadku HR zarówno w okresie aktywności w ciągu dnia, jak i w czasie snu w godzinach nocnych. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie tego parametru w grupie kontrolnej zarówno po 3 jak i po 6 miesiącach.

Wyniki przeprowadzonych testów autonomicznych pozwoliły na stwierdzenie, iż aktywność części przywspółczulnej pozostawały w zakresie wartości prawidłowych (próba Valsalvy, test aktywnej pionizacji) lub granicznych (test głębokiego oddychania). Większe nieprawidłowości rejestrowano w ocenie części współczulnej, gdzie wyniki uzyskane w

teście izometrycznego skurczu mięśni przedramienia wskazywały wartości nieprawidłowe, jednak spadek skurczowego ciśnienia tętniczego podczas testu aktywnej pionizacji pozostawał w zakresie normy.

Po okresie 3 miesięcy w grupie badanej wynik testu Handgrip przyjął wartość graniczną, natomiast wszystkie pozostałe parametry miały wartości prawidłowe, a zmiany te utrzymały się w dalszej obserwacji (po 6 miesiącach). Natomiast w grupie kontrolnej po 3 miesiącach obserwacji nie zarejestrowano żadnych istotnych statystycznie zmian, po 6 miesiącach nieznacznie wzrósł wynik testu izometrycznego skurczu, przyjmując wartość graniczną. Natomiast w zakresie próby Valsalvy, testu głębokiego oddychania i testu aktywnej pionizacji (wskaźnik „30:15”) nie wykazano istotności statystycznej w czasie ani pomiędzy grupami. W przypadku testu aktywnej pionizacji oceniającego aktywność układu współczulnego (spadek skurczowego ciśnienia tętniczego po pionizacji) obserwowane zmiany były niejednorodne i nie różniły się istotnie nieistotnie statystycznie w czasie i pomiędzy grupami. W przypadku testu Handgrip w grupie badanej wykazano istotny statystycznie wzrost rozkurczowego ciśnienia tętniczego zarówno w czasie (w obserwacji 3 i 6-miesięcznej) jak i pomiędzy grupami. W grupie kontrolnej nie wykazano istotnych statystycznie zmian w czasie obserwacji.

W oparciu o wynik próby wysiłkowej stwierdzono poprawę w zakresie wydolności fizycznej w grupie badanej. Była ona obserwowana po 3 miesiącach regularnego wysiłku fizycznego i utrzymywała się w trakcie dalszej obserwacji po 6 miesiącach. Był to wzrost istotny statystycznie w czasie i pomiędzy grupami. W grupie kontrolnej nie obserwowano istotnych statystycznie zmian w całym okresie obserwacji.

W celu zobiektywizowania nasilenia dolegliwości zgłaszanych przez pacjentki za pomocą subiektywnych skali EHRA i FSS, zestawiono punktację uzyskaną w tych skalach z wynikiem wydolności fizycznej ocenianej w próbie wysiłkowej za pomocą wartości MET. Zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej korelacja pomiędzy wynikami była na poziomie silnym/wysokim. Korelacja ujemna (EHRA vs. MET oraz FSS vs. MET) w grupie badanej była nieznacznie silniejsza niż w grupie kontrolnej.

Na podstawie uzyskanych wyników lek. med. Irmina Urbanek postawiła następujące wnioski:

- 1) U pacjentek z IST obserwujemy nieprawidłowe wyniki badań oceniających ANS – część parametrów pozostaje jednak w zakresie normy lub przyjmuje wartość graniczną. Nieprawidłowości przemawiają za wzmożonym napięciem współczulnym.
- 2) Pod wpływem regularnego treningu fizycznego u chorych z IST dochodzi do częściowej modulacji ANS przejawiającej się przede wszystkim zwiększonym napięciem układu przywspółczulnego.
- 3) Regularne ćwiczenia, podobnie jak w populacji ogólnej, poprawiają wydolność fizyczną u chorych z IST i powodują spadek częstości akcji serca w obserwacji odległej.
- 4) Regularny trening fizyczny istotnie zmniejsza nasilenie objawów IST i poprawia funkcjonowanie chorych.
- 5) Korzystne kliniczne efekty regularnych treningów i poprawa parametrów układu autonomicznego pojawiają się po 3 miesiącach regularnych ćwiczeń. W dalszej obserwacji efekty te utrzymują się, lecz nie odnotowuje się dalszej istotnej progresji.

Przedstawione wnioski wynikają z uzyskanych wyników i stanowią odpowiedź na postawione cele badawcze.

Dyskusja pracy jest niezwykle interesująca. Doktorantka umiejętnie przedstawia uzyskane wyniki, odnosząc je do aktualnych i istotnych, publikowanych danych. Piśmiennictwo jest prawidłowo dobrane, składa się z 102 publikacji zarówno krajowych, jak i zagranicznych.

Praktycznie nie zgłaszam żadnych merytorycznych uwag do recenzowanej pracy. Badanie zostało dobrze zaprojektowane. Autorka określiła cele badawcze, ważne zarówno

pod względem klinicznym, jak i badawczo-naukowym, prawidłowo określiła metodykę badań, zinterpretowała wyniki i, co bardzo ważne, na ich podstawie sformułowała wnioski.

Dodatkową wartością jest metodyka pracy, a więc przeprowadzenie prospektywnego, randomizowanego badania klinicznego.

Jedynym ograniczeniem pracy jest stosunkowo mało liczna populacja chorych objętych badaniem, co jednak nie może dziwić, ani stanowić wady badania z uwagi na ograniczone występowanie analizowanego problemu klinicznego. Jednocześnie jednak jest to podstawą do tego, aby namawiać Doktorantkę do kontynuacji projektu badawczego, może już w postaci analizy wielośrodkowej z uwagi na istotne znaczenie kliniczne uzyskiwanych wyników dla dotkniętych tym schorzeniem pacjentów.

Z uwagi na moje zainteresowanie podjętym przez Doktorantkę tematem pragnę zadać pytania:

- czy na podstawie uzyskanych wyników Doktorantka może hipotetycznie określić, czy istnieje grupa chorych, u których zastosowanie treningu fizycznego będzie zbyt mało efektywnym rodzajem terapii i należy rozważyć leczenie inwazyjne?
- czy obecnie można postawić wstępne choćby założenie – wynik którego z badań diagnostycznych wykonanych przed rozpoczęciem terapii treningiem może być w przyszłości podstawą do podjęcia krytycznej często decyzji o zaproponowaniu chorej ablacji?

Powyższe pytania w żadnym stopniu nie wpływa na ogólną bardzo wysoką ocenę rozprawy, spełniającej wysokie standardy badań naukowych.

W podsumowaniu stwierdzam, że dysertacja lek. med. Irminy Urbanek stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, dowodzi posiadania wiedzy teoretycznej w dyscyplinie nauki medycyny oraz umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, spełniając w pełni formalne i merytoryczne warunki stawiane rozprawom doktorskim, określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (t.j. Dz.U. z 2017r., poz.1789) w związku z art. 179 ust. 1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 roku przepisy wprowadzające ustawę

– Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 ze zm.) i wnioskuje dopuszczenie lek. med. Irminy Urbanek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


dr hab. med. Oskar Kowalski
KARDIOLOG

