

Ocena rozprawy doktorskiej

Lek. Anny Chudej-Więtczak

„Czynniki niekorzystnego rokowania u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną vs. pośrednią i zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory”

Niewydolność serca (NS) stanowi istotny problem kliniczny. W Polsce, około 1 miliona osób jest dotkniętych tą chorobą, a kolejnych 10 milionów jest zagrożonych jej wystąpieniem. Pacjenci z NS charakteryzują się niekorzystnym rokowaniem - od momentu zdiagnozowania choroby aż 41% pacjentów nie przeżywa 5 lat życia. HF nie tylko prowadzi do przedwczesnej śmierci, ale także powoduje powtarzające się hospitalizacje, gorszą jakość życia pacjentów, utratę wydajności w pracy oraz w konsekwencji znaczne koszty dla publicznego systemu opieki zdrowotnej.

W swojej pracy Doktorantka podjęła tematykę udoskonalenia prognozowania przeżycia w tej grupie chorych, co mogłoby przyczynić się do lepszych decyzji terapeutycznych oraz poprawy efektów leczenia. W mojej ocenie jest to temat aktualny i istotny klinicznie. Głównym celem pracy było zidentyfikowanie niezależnych zmiennych powiązanych z niekorzystnym rokowaniem pacjentów hospitalizowanych z powodu niewydolności serca z obniżoną (HF_rEF) $\leq 40\%$ vs. łagodnie obniżoną (HF_mrEF) 41-49% i zachowaną (HF_pEF) $\geq 50\%$ frakcją wyrzutową lewej komory w oparciu o nowy wieloczynnikowy model predykcyjny.

Licząca 115 stron rozprawa ma klasyczną budowę. Składa się ze spisu treści, wykazu trzech publikacji składających się na rozprawę doktorską, wykazu skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim, wstępu, celów i założeń pracy, materiału i metodyki, wyników, dyskusji, wniosków, ograniczeń badania. Następnie zamieszczono kopie trzech publikacji stanowiących rozprawę oraz oświadczenia o wkładzie współautorów, kopie zgód Komisji Bioetycznej, bibliografię, a także spis tabel i rycin. Całość rozprawy została zredagowana w sposób przejrzysty i staranny.

Na rozprawę doktorską składają się 3 publikacje - dwie oryginalne i jedna pogładowa. Doktorantka jest we wszystkich pracach pierwszą autorką i wszystkie zostały opublikowane w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym. Sumaryczny Impact Factor tych prac wynosi

10,026 a punktacja MEiN 120 pkt – co należy uznać za satysfakcjonujące z punktu widzenia etapu rozwoju naukowego wskaźniki naukometryczne.

W pracy pogładowej Doktorantka dokonała przeglądu dostępnego piśmiennictwa dotyczącego wskaźników rokowniczych u dorosłych pacjentów z niewydolnością serca. Choć praca przedstawiona jest na końcu jako dopełnienie cyklu, stanowi interesujące wprowadzenie w tematykę badań Doktorantki i ukazuje kontekst jej prac badawczych. W kolejnych publikacjach Doktorantka podejmuje próbę stworzenia modelu predykcyjnego dla rokowania pacjentów z NS oraz poszukuje czynników związanych z występowaniem migotania przedsionków (AF) w tej grupie chorych.

We wstępie Rozprawy Doktorantka opisuje epidemiologię niewydolności w skali świata i kraju, wymienia potencjalne korzyści dla pacjentów wynikające z zastosowania wiarygodnego predyktora oraz wskazuje na problem powtarzających się hospitalizacji u pacjentów z NS, istotnie pogarszających rokowanie.

Cele badań są przedstawione w sposób zrozumiały. Materiał i metody zostały opisane rzeczowo i przejrzysto. Uwzględnione zostały kryteria włączenia i wyłączenia oraz szczegółowy opis zastosowanych technik. Doktorantka prawidłowo dobrała i zastosowała metody statystyczne.

W głównej części rozprawy Doktorantka prezentuje wyniki prac oryginalnych w odniesieniu do przedstawionych uprzednio poszczególnych celów badawczych. W Publikacji nr 1, porusza istotny problem kliniczny migotania przedsionków u pacjentów z NS. Analizie poddała grupę 23 pacjentów spośród 113 pacjentów z HF, u których stwierdzono AF, a grupę kontrolną stanowiły 23 osoby dobrane przy zastosowaniu propensity score matching spośród pozostałych 90 zrekrutowanych w ramach badania, u których stwierdzono rytm zatokowy (SR). Doktorantka przeprowadziła bardzo szerokie badania – od elektrokardiografii poprzez badania laboratoryjne, echokardiograficzne, badanie spiroergometryczne, analizę składu ciała, 6-minutowy test marszu, po ocenę jakości życia, potwierdzając zależności pomiędzy AF a podwyższonym wskaźnikiem objętości lewego przedsionka (LAVI), obniżeniem amplitudy skurczowego przemieszczenia pierścienia zastawki trójdzielnej w kierunku koniuszka prawej komory (TAPSE) czy wyższym BMI. Nowością jest wniosek o większym odwodnieniu obserwowanym u pacjentów z AF w porównaniu do pacjentów z rytmem zatokowym, na co miałyby wskazywać niższa procentowa zawartość całkowitej wody w organizmie. Jako uzasadnienie dla tej tezy Doktorantka przytacza częstsze stosowanie diuretyków (tu cenne byłoby porównanie stosowanych dawek) oraz wyższe stężenie sodu, kreatyniny i kwasu moczowego obserwowane u pacjentów z AF, aczkolwiek różnice w stężeniu kreatyniny nie

były istotne statystycznie (stąd wnioskowanie nie jest tu uprawnione), a stężenie kwasu moczowego może wynikać nie tylko z leczenia moczopędnego, lecz również niskiego rzutu serca, nie jest to zatem specyficzny marker odwodnienia. Wyniki te należy zatem interpretować jako wstęp do dalszych badań nad tym zagadnieniem.

Podczas gdy większość wyników jest opisana jasno, w pracach już opublikowanych w międzynarodowym piśmiennictwie, a więc poddanych niezależnej recenzji, kilka aspektów metodologicznych pracy wzbudziło moje dodatkowe zainteresowanie oraz szereg pytań.

Dla poprawnej interpretacji wyników istotne jest również z jakiego powodu pacjenci włączeni do badania byli hospitalizowani? Czy była to hospitalizacja planowa/diagnostyczna czy spowodowana zaostrzeniem niewydolności serca? Kiedy dokładnie wykonano analizę składu ciała? Czy na początku hospitalizacji czy po uzyskaniu stabilizacji stanu klinicznego? Czy moment wykonania analizy był jednolity u wszystkich pacjentów pod względem momentu hospitalizacji lub wyrównania hemodynamicznego? Jest to istotne, ponieważ w dyskusji wyniki badań przy przyjęciu do szpitala są interpretowane łącznie z wynikami analizy składu ciała. Doktorantka zaobserwowała również istotne różnice w stężeniu hs-CRP pomiędzy pacjentami z AF i SR – stąd pytanie czy z badania wykluczeni byli pacjenci z infekcją?

Dyskusja jest poprowadzona w sposób rzeczowy i przejrzysty pozwalając zrozumieć przeprowadzone analizy oraz uzyskane wyniki. Należy również podkreślić, że praca szczegółowo opisuje wydolność fizyczną pacjentów z AF i NS, jak również jest pierwszą pracą tak szczegółowo i całościowo oceniającą pacjentów z niewydolnością serca i migotaniem przedsionków, wartą kontynuacji na większej grupie pacjentów.

Celem Publikacji nr 2 była identyfikacja czynników ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń klinicznych (CE) oraz opracowanie i ocena wartości prognostycznej nowego spersonalizowanego systemu oceny rokowania u pacjentów z HF. Badanie przeprowadzono na grupie 113 pacjentów z HF. Na podstawie analiz wieloczynnikowych, został stworzony nowy model prognostyczny o nazwie „GLVCl, o składowych: G- globalne odkształcenie podłużne (GLPS); L- wymiar rozkurczowy lewej komory (LVDD); V- puls tlenowy (VO₂/HR); i C- białko C-reaktywne o wysokiej czułości (hs- CRP)). Doktorantka dość szczegółowo opisuje metodologię badania, aczkolwiek dobór wyjściowych zmiennych do analizy regresji nie jest do końca jasny. Pewną wątpliwość budzi fakt, że model prognostyczny oparty jest o grupę badaną składającą się zarówno z pacjentów z zachowaną jak i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (EF), mimo iż do ich rozwoju prowadzą różne szlaki patofizjologiczne. Dla przejrzystości wyników, pożądane byłoby przedstawienie wieku, płci, danych echokardiograficznych, parametrów testu spiroergometrycznego (CPET) jak również częstości

wystąpienia złożonego punktu końcowego w podgrupach względem EF (HFpEF/HFmrEF/HFrEF). Zaprezentowanie sensitivity analysis w podgrupie z EF<50% (połączone grupy HFmrEF i HFrEF) wraz z oceną AUC stanowiłoby wartościowe dane dla poparcia stworzonego modelu. Pewnym zaskoczeniem jest, że NT-proBNP, marker o udokumentowanej wartości prognostycznej, nie znalazł się w ostatecznym modelu. Czy Doktorantka znalazła uzasadnienie dla tego faktu? Czy rozważono włączenie do analizy parametrów napływu mitralnego i TDI (E/A, E/e')? Dyskusja przeprowadzona jest w sposób interesujący. W obydwu publikacjach (i rozprawie) znajduje się także rzetelnie przygotowany podrozdział Ograniczenia badania.

Podsumowując, przedstawiona do recenzji Rozprawa Doktorska lek. Anny Chudej-Więtczak wskazuje na dojrzałość naukową Doktorantki, stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i świadczy o bardzo dobrym opanowaniu warsztatu pracy naukowej wymaganym od kandydata na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, a przedstawione uwagi są wyrazem zainteresowania tematem, jakie wzbudziła we mnie lektura Rozprawy, i nie umniejszają jej wartości.

W związku z tym z całą pewnością stwierdzam, iż przekazana mi do oceny praca spełnia wszystkie formalne i merytoryczne wymogi rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. Anny Chudej-Więtczak do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz wnioskuję o wyróżnienie Rozprawy Doktorskiej.

dr hab. n. med. i n o zdr. Dominika Klimczak-Tomaniak
Katedra i Klinika Kardiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób
Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego