

Prof. dr hab.n.med. Katarzyna Mizia-Stec
I Katedra i Klinika Kardiologii
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. Ziołowa 45-47
40-635 Katowice

Recenzja rozprawy doktorskiej

Lek. Karoliny Macioł -Skurk

Temat rozprawy: „Diagnostyka, strategia leczenia i rokowanie odległe chorych z rozpoznaniem kardiomiopatii przerostowej”

Kardiomiopatia przerostowa (HCM) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nagłego zgonu sercowego w mechanizmie komorowych zaburzeń rytmu serca. W ostatnim okresie musieliśmy zweryfikować swoją wiedzę na temat rozpoznania, częstości występowania, leczenia i rokowania w HCM. Doniesienia wskazują, że schorzenie to występuje z częstością 1:200, u wielu chorych można zidentyfikować podłoże genetyczne, może przybierać różne formy fenotypowe, a nowe możliwości leczenia sprawiają, że rokowanie wśród chorych z HCM znacznie się poprawiło. Przy zastosowaniu wszystkich metod leczenia i prewencji nagłego zgonu sercowego (SCD), ryzyko zgonu w populacji z HCM nie odbiega o średniego ryzyka zgonu dla danego przedziału wiekowego, problemem natomiast pozostaje narastająca częstość niewydolności serca w tej grupie chorych.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska lek.med. Karoliny Macioł-Skurk dotyczy kompleksowej oceny chorych z HCM – Doktorantka koncentruje się na analizie diagnostyki, leczenia i rokowania. Zakres tematu jest bardzo szeroki.

Praca ma znaczenie praktyczne – Chorzy z HCM wymagają regularnej, powtarzanej oceny ryzyka SCD. Zmieniający się obraz kliniczny sprawia, że część chorych w kolejnej ocenie zaczyna spełniać kryteria implantacji ICD. Z drugiej strony stale aktualizowane są wytyczne / zalecenia towarzystw naukowych europejskich i amerykańskich, których najnowszą wersję powinniśmy stosować u naszych pacjentów.

Dysertacja przygotowana jest zgodnie z wymogami stawianymi tego rodzaju pracom - zawarta jest na 57 stronach – układ pracy jest typowy, praca zawiera: Wprowadzenie, Założenia i cele pracy, Materiał i metody, Wyniki, Dyskusję, Ograniczenia pracy i Wnioski. Dysertację uzupełniają Wykaz skrótów, Wykaz tabel

i rycin zamieszczone na wstępie, Piśmiennictwo oraz Streszczenia w języku polskim i angielskim.

Lektura Wstępu jest kompleksowym podsumowaniem wiedzy na temat HCM. Doktorantka trafnie definiuje problemy związane z HCM – zaczynając od definicji kardiomiopatii, kryteriów rozpoznania HCM, poprzez patomechanizm – podłoże genetyczne oraz prezentację fenotypową. Wstęp zawiera szereg danych klinicznych, w tym dane na temat objawów, strategii leczenia i stratyfikacji ryzyka SCD – ściśle odnosi się zatem do tematyki dysertacji.

Bardzo spójnie przedstawia główne założenia pracy oraz wynikające z nich cele szczegółowe.

W związku ze zmieniającymi się wytycznymi dotyczącymi postępowania w HCM Doktorantka postanowiła przeprowadzić re-ewaluację czynników ryzyka SCD u chorych z wcześniej postawionym rozpoznaniem. Wśród analizowanych czynników szczególne miejsce zajęła ocena echokardiograficzna – parametry spoczynkowe i indukowane wysiłkiem. W odniesieniu do przeprowadzonej charakterystyki klinicznej analizowała częstość występowania niekorzystnych zdarzeń klinicznych oraz wskaźniki ryzyka zgonu.

Do badań Doktorantka włączyła chorych z rozpoznaniem HCM hospitalizowanych w III Katedrze i Klinice Kardiologii SUM w Zabrze w latach 2005-2014. Po zastosowaniu kryteriów wyłączenia ostatecznie analizowała grupę 70 chorych, z pośród których 44 re-hospitalizowano i zastosowano pełny zakres badań objętych metodyką pracy. Nasuwa się pytanie, czy Doktorantka weryfikowała stawiane na przestrzeni kilku lat rozpoznania według aktualnie obowiązującej definicji? Czy możliwe jest, że stosując mniej dokładne metody obrazowania w latach 2005-2014 nie u wszystkich postawiono rozpoznanie HCM? Nie znamy dokładnie okresu rehospitalizacji chorych – czy prowadzona była już po ogłoszeniu nowych wytycznych ESC na temat postępowania u chorych z HCM? Na stronie 17 Doktorantka zaznacza co prawda, że u wszystkich chorych oceniono ryzyko według modelu HCM Risk-SCD celem kwalifikacji do implantacji ICD, ale danych na ten temat nie przedstawia w rozprawie.

Doktorantka dokładnie opisuje metodykę badania uwzględniającą badanie podmiotowe i przedmiotowe, badania laboratoryjne oraz badania dodatkowe.

W metodyce pracy Doktorantka wymienia także bardzo liczne parametry kliniczne, laboratoryjne, echokardiograficzne, takie badania dodatkowe jak: EKG, badanie

holterowskie, koronarografia, TK tętnic wieńcowych, cMR, spirometria, 6MWT. Doktorantka używa jednak określenia, że decyzję o wykonaniu badań podejmowano „w zależności od wskazań”. Wiele z wykonanych badań wynikało z realizacji projektu, wręcz nie było wskazań klinicznych do ich wykonania – np. badanie obciążeniowe. Tym bardziej sugeruję unikanie takiego określenia.

Cenną częścią dysertacji jest obserwacja odległa – dotyczy ona 70 chorych i obejmuje analizę roczną od wypisu ze szpitala. W tym okresie zmarło 7 (10%) chorych.

Doktorantka definiuje niekorzystne zdarzenia kliniczne i zalicza do nich: zgon z dowolnej przyczyny, NZK ze skuteczną reanimacją, adekwatne wyładowanie ICD, nieadekwatne wyładowanie ICD, zawał serca i udar mózgu.

Analiza statystyczna została dostosowana do postawionego celu badań.

Wyniki pracy uwzględniają na wstępie charakterystykę kliniczną badanych.

Większość chorych nie prezentowała nasilonych cech niewydolności serca – klasa NYHA I lub II stwierdzana była u 60% chorych. Nie wszystkie wyniki licznych wymienionych w metodyce badań dodatkowych znajdują się w wynikach pracy – np. jedynie pojedyncze osoby miały wykonany cMR, TK. Rozumiem, że były to elementy diagnostyki klinicznej nie związane bezpośrednio z realizowanym projektem badawczym.

Doktorantka w formie tabel prezentuje natomiast dokładne dane dotyczące oceny echokardiograficznej – drobna uwaga dotyczy parametrów funkcji rozkurczowej. Poddany analizie został wymiar lewego przedsionka – aktualnie zalecanym parametrem jest indeksowana do BSA objętość lewego przedsionka.

Ciekawą częścią wyników jest analiza czynników ryzyka nagłego zgonu sercowego. Do najczęściej występujących należały: powiększenie lewego przedsionka, nieutrwalony częstoskurcz komorowy oraz podwyższony gradient w drodze odpływu lewej komory.

Echokardiografia obciążeniowa wykonana u 13 chorych nie wniosła nowych danych w stratyfikację ryzyka.

Ponowna hospitalizacja 44 chorych była podstawą re-ewaluacji ryzyka nagłego zgonu sercowego i optymalizacji terapii.

W obserwacji odległej Doktorantka analizowała niekorzystne zdarzenia kliniczne – oprócz zdefiniowanych w metodyce dodatkowo znalazły się – migotanie / trzepotanie przedsionków. Sugerowałabym, aby zachować spójność w tym zakresie – dane

z metodyki pracy powinny być konsekwentnie przedstawione w wynikach. Jedynym czynnikiem wpływającym na śmiertelność była wyższa klasa czynnościowa NYHA.

Powyższe wyniki zostały omówione w Dyskusji. Autorka odniosła je do danych literaturowych. Doktorantka trafnie charakteryzuje badaną populację – byli to chorzy wysokiego ryzyka, u których zastosowano liczne procedury inwazyjne. Następnie analizuje czynniki wpływające na rokowanie odległe. W kolejnej części dyskusji Doktorantka odnosi się do wyników echokardiograficznego badania obciążeniowego. Podkreśla ograniczenia tej metody. Ważnym elementem dyskusji jest temat strategii leczenia zachowawczego i inwazyjnego chorych z HCM.

Dyskusję kończy dość skrótowo potraktowany rozdział: *Ograniczenia pracy*. Wśród ograniczeń Doktorantka uwzględniła jedynie jednoośrodkowy charakter pracy i małą liczebność grupy.

Sugerowałabym, aby uwzględnić także inne ograniczenia: retrospektywno-prospektywny charakter pracy, ograniczenia oceny echokardiograficznej, wybiórczy, podyktowany wskazaniami klinicznymi dobór badań dodatkowych, skutkujący brakiem wyników badań u wszystkich analizowanych pacjentów.

Pracę wieńczy 5 wniosków. Odpowiadają one wyznaczonym celom pracy. Kolejność wniosków powinna być zgodna z kolejnością wyznaczonych celów pracy – w związku z tym sugeruję ich zmianę.

Właściwie dobrane piśmiennictwo ułożone według kolejności cytowań liczy 98 pozycji, znaczna część pochodzi z ostatnich 5 lat.

Chciałabym podkreślić, że oceniana rozprawa doktorska została opracowana starannie pod względem estetycznym i technicznym.

Z roli recenzenta wynikają dodatkowe uwagi, które nie umniejszają pozytywnej oceny pracy:

- Sugerowałabym, aby zamieścić w rozprawie dane na temat oceny ryzyka według modelu HCM Risk-SCD – cennym byłoby określenie, ilu chorych z aktualnymi wskazaniami do implantacji ICD miało już uprzednio implantowane urządzenie. Wartościowym byłoby określenie ryzyka według ww modelu na podstawie wyników badań z okresu rozpoznania, a następnie zweryfikowanie ilości zgonów / interwencji ICD w dostępnym długim okresie obserwacji. Stanowiłoby to swoistą weryfikację „działania” modelu. Zdaję

jednak sobie sprawę z tego, że dokumentacja medyczna najczęściej nie zawiera wszystkich wymaganych elementów.

- Jak definiowano w pracy przewlektłą chorobę nerek ?
- Doktorantka wymienia w charakterystyce klinicznej cukrzycę - nie podaje informacji na temat jej typu.

Rozprawa doktorska

Lek. Karoliny Macioł-Skurk

Temat rozprawy: „Diagnostyka, strategia leczenia i rokowanie odległe chorych z rozpoznaniem kardiomiopatii przerostowej”

stanowi dobrze przygotowaną dysertację poświęconą istotnemu problemowi jakim jest kardiomiopatia przerostowa – choroba wymagająca wysokospecjalistycznej opieki, a z uwagi na nowe wytyczne ESC weryfikacji stratyfikacji ryzyka SCD oraz aktualizacji postępowania. Ten problem przedstawiono w rozprawie.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2013r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.), a równocześnie stanowi materiał, który może być podstawą publikacji w czasopiśmie naukowym.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty pracę oceniam bardzo pozytywnie i mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Dentystycznym w Zabrze SUM w Katowicach wniosek o dopuszczenie lek. Karoliny Macioł-Skurk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Katowice, 29.12.2017r.


KIEROWNIK
I Katedry i Kliniki Kardiologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
prof. dr hab. n. med. Katarzyna Mizia-Steć