

Prof. dr hab. med. Małgorzata Kurpesa
Katedra Kardiologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI
Katedra i Klinika Kardiologii
Woj. Szpital im. Wł. Dłagańskiego
91-347 ŁÓDŹ, KNIĄZIEWICZA 1/5
tel./fax 533-50-55, centr. 251-50-11

O C E N A

**rozprawy doktorskiej lekarza medycyny Kamila Marcinkiewicza pod
tytułem „Ocena możliwości diagnostyki zaburzeń oddychania w czasie snu
u pacjentów ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego z
wykorzystaniem monitorowania Holter EKG”**

Nocne zaburzenia oddychania znalazły się w sferze zainteresowań kardiologów gdyż w licznych pracach potwierdzono ich związek z występowaniem i nasileniem wielu chorób układu krążenia. Chociaż nie ma dotychczas wiarygodnych dowodów bezpośredniego wpływu leczenia bezdechów nocnych na poprawę rokowania pacjentów to jednak wiadomo, że pozwala ono na uzyskanie lepszych wyników terapii wielu chorób układu sercowo-naczyniowego np. nadciśnienia tętniczego, arytmii czy niewydolności serca. Dlatego dużą wagę powinno się przykładąć do poszukiwania nocnych zaburzeń oddychania u pacjentów kardiologicznych. Do niedawna jedyną metodą diagnostyczną była polisomnografia. Słaba dostępność i wysokie koszty polisomnografii wykluczają jej zastosowanie jako skriningu nocnych zaburzeń oddychania wśród pacjentów z chorobami układu krążenia. Do tego celu

znacznie lepiej nadają się metody poligraficzne. Dla elektrokardiologów szczególnie interesująca jest możliwość diagnostyki w kierunku bezdechów sennych w trakcie monitorowania EKG metodą Holtera wykonywanego aparaturą zaopatrzoną w specjalne oprogramowanie. W trakcie takiej analizy holterowskiej możliwe jest obliczenie przynajmniej jednego parametru potrzebnego do oceny zaawansowania bezdechów czyli AHI, a właściwie eAHI. Jest to oczywiście pośrednia metoda diagnostyczna i prowadzone są badania porównawcze z metodami bezpośrednimi w celu ustalenia odpowiednich wartości progowych eAHI, których zastosowanie pozwoliłoby na maksymalne podwyższenie czułości i swoistości holterowskiej analizy nocnych zaburzeń oddychania. Temat pracy doktorskiej lek. Kamila Marcinkiewicza doskonale wpisuje się w nurt tych badań.

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska ma typowy układ. Rozpoczyna się spisem treści i wykazem skrótów, po których następuje 8 rozdziałów pracy, wykaz piśmiennictwa, streszczenie w języku polskim i angielskim, spis rycin i tabel oraz na zakończenie – materiały dodatkowe zawierające cztery załączniki: kwestionariusz Berliński oraz zależności korelacyjne w badanych grupach. Co prawda równie dobrze kwestionariusz mógł znaleźć się w rozdziale Metody, zaś tabele z korelacjami w rozdziale Wyniki, ale sposób wybrany przez doktoranta do przedstawienia tych materiałów nie umniejsza wartości pracy.

W podzielonym na 7 podrozdziałów Wstępie przedstawiono krótko aspekty fizjologiczne snu, scharakteryzowano nocne zaburzenia oddychania i omówiono metody ich rozpoznawania z uwzględnieniem 24 - godzinnego monitorowania EKG

metodą Holtera. Nie mogę jednak zgodzić się ze stawianiem znaku równości (str 11) między obturacyjnym bezdechem sennym (OSA), a zespołem obturacyjnego bezdechu sennego (OSAS) gdyż to drugie pojęcie jest szersze – zawiera nie tylko obecność zaburzeń oddychania ale i ich objawów klinicznych.

Doktorant postawił sobie trzy cele badawcze, które zostały jasno sformułowane i przedstawione w oddzielnym rozdziale. Chciałabym zauważyć, że ta część pracy jest wyjątkowa pod względem użytej nomenklatury bowiem w każdym z trzech celów pojawia się nazwa „24 godzinne monitorowanie EKG”. Poza rozdziałem „Cele”, w całej pracy i również w tytule autor używa nazwy „Holter EKG”, która jest kalką z języka angielskiego i w tekście pisanym po polsku nie wygląda dobrze tym bardziej, że nie jest odmieniana przez przypadki. W pracy naukowej właściwsze byłoby użycie pełnej prawidłowej nazwy badania czyli 24 godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera.

Badaną grupę stanowiły dwie populacje pacjentów. Analizy wykonywane w Populacji A (206 osób) służyły realizacji pierwszych dwóch celów pracy. Populacja B składała się z 216 chorych ze zdiagnozowanymi schorzeniami układu krążenia, u których uwzględniając wyodrębnione w Populacji A czynniki ograniczające ocenę eAHI, poszukiwano nocnych zaburzeń oddychania realizując tym samym trzeci cel pracy.

Należy podkreślić, że badanie miało charakter prospektywny co niewątpliwie podnosi jego wartość naukową.

Do oceny bezdechów sennych stosowano dwie metody diagnostyczne: poligrafie i 24-h monitorowanie EKG met. Holtera. Obie zostały opisane, a metodykę badania

holterowskiego dodatkowo wyjaśniono na rycinie i zilustrowano dwoma graficznymi przykładami wyników. Brakuje mi jednakże informacji jaka aparatura (nazwa, producent) była używana do badań poligraficznych. Chciałabym też wiedzieć, czy oba badania były wykonywane u pacjenta jednocześnie, zaś jeśli nie, to w jakim odstępie czasowym.

Zastosowane w pracy metody statystyczne zostały dobrze dobrane, są nowoczesne i niewątpliwie pozwoliły na wielokierunkową analizę materiału i uzyskanie rzetelnych wyników.

W pierwszej części swoich badań doktorant obliczył AHI oraz eAHI u wszystkich z Populacji A. Wykazał, że średnie wartości tych indeksów istotnie się różnią i dokonał ich korelacji co uważam za nowatorski aspekt pracy gdyż w piśmiennictwie nie ma wyników takich analiz. Obserwacja, iż korelacja jest umiarkowana przekłada się na ograniczenie wymiennego zastosowania obu metod co jest ważną implikacją kliniczną tej pracy.

Jednym z wyodrębnionych czynników ograniczających swoistość eAHI była arytmia. Okazało się, że obecność każdego tysiąca pobudzeń dodatkowych zwiększała ryzyko uzyskania w analizie bezdechów wyniku dodatniego o 1,1 raza. Stąd według doktoranta u każdego pacjenta z arytmia >2000 pobudzeń /dobę interpretacja eAHI powinna być ostrożna, zaś jeśli arytmia przekracza 5 tysięcy pobudzeń/dobę, holterowska ocena zaburzeń oddychania jest niewiarygodna. Zaskakującym dla mnie wynikiem był brak wpływu migotania przedsionków na czułość i swoistość AHI. Chciałabym usłyszeć jak doktorant wyjaśnia ten wynik gdyż w migotaniu przedsionków kolejne odstępy RR są różnej długości, zaś interwały RR są ważnym parametrem włączonym w algorytm zastosowany w programie Lifescreen Apnea

(taki algorytm jest w używanym w pracy systemie holterowskim Pathfinder). Jeśli bowiem zmienność odstępów RR obecna w migotaniu przedsionków nie ma znaczenia dla czułości i swoistości eAHI to w jakim mechanizmie wpływają na nie pobudzenia dodatkowe?

Proszę też o wyjaśnienie czy pod hasłem „migotanie przedsionków” w Tabelach 7, 8 oraz 9 kryją się tylko incydenty utrwalonej arytmii czy również napadowego FA.

W drugiej części swoich badań lek. Kamil Marcinkiewicz wykazał duże rozpowszechnienie nocnych zaburzeń oddychania pośród leczonych ambulatoryjnie pacjentów z chorobami układu krążenia. W Podgrupie B liczącej 216 osób, aż ¼ miała eAHI wskazujące na obecność bezdechów sennych. Taki wynik potwierdza zasadność przesiewowej diagnostyki nocnych zaburzeń oddychania u pacjentów kardiologicznych, a monitorowanie holterowskie świetnie się do tego celu nadaje.

Rozdział „Dyskusja” ma objętość 12 stron. Doktorant prezentuje swoje wyniki na tle danych z literatury naukowej. Sposób prowadzenia dyskusji potwierdza gruntowną znajomość tematu przez doktoranta. Na plus należy zaliczyć krytyczne spojrzenie na własne dokonania. Doktorant zauważa ograniczenia swojej pracy – m.in. nieuwzględnienie pory doby, w której występowały zaburzenia rytmu oraz brak potwierdzenia uzyskanych wyników przy pomocy pełnej polisomnografii. Wartościowym uzupełnieniem dyskusji jest przedstawione na kolejnych dwóch stronach podsumowanie teoretycznych wniosków z badania i ich implikacji klinicznych.

Na podstawie uzyskanych wyników lek. Kamil Marcinkiewicz sformułował trzy wnioski, które odpowiadają postawionym na początku pracy celom badania.

Mam jednak wrażenie, że wniosek nr 2 jest może troszkę zbyt arbitralny biorąc pod uwagę, iż doktorant wykonywał pomiary eAHI na jednym systemie holterowskim w oparciu o implementowany do niego algorytm do oceny bezdechów. Na rynku dostępne są inne algorytmy, opierające się bardziej np. na zmianach impedancji w śródpiersiu niż na zmienności odstępów RR, więc zaburzenia rytmu mogą mieć mniejszy wpływ na wyniki uzyskane innymi aparatami niż system Pathfinder używany przez doktoranta.

Praca doktorska lek. Kamila Marcinkiewicza liczy 114 stron. Zawiera 109 dobrze dobranych i aktualnych pozycji piśmiennictwa. Jest ilustrowana dziesięcioma rycinami (również kolorowymi) i czternastoma czytelnymi tabelami.

Doktorant nie ustrzegł się jednak błędów stylistycznych (np.: „okres periodyczny” str.9, „rozpoznanie OSA rozpoznaje się na podstawie...” str23, „ilości pacjentów” str54, „Wyższe nasilenie eAHI” str 60) oraz kalek z języka angielskiego (np: „impakt społeczny” str78, „lekarz estymuje obecność czynników ryzyka” str 19, „zaburzenia oddychania agrawują rozwój chorób...” str 15 oraz wspomniany już „Holter EKG”). Na str 25 znajduje się skrót FMSF, którego znaczenie nie zostało wyjaśnione.

O tych niezręcznościach językowych wspominać z obowiązku recenzenta ale pragnę też zapewnić, że nie wpłynęły one na moją pozytywną ocenę pracy doktorskiej, którą uważam za ciekawą i posiadającą nowatorskie elementy.

Przekazana mi do recenzji praca dowodzi głębokiej znajomości omawianej przez doktoranta dziedziny i stanowi samodzielne, autorskie rozwiązanie aktualnego problemu badawczego. Spełnia wymagania określone w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki. Dlatego pragnę przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii wniosek o dopuszczenie lekarza medycyny Kamila Marcinkiewicza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Łódź, dn. 03.03. 2022

Prof. Małgorzata Kurpesa

