

dr hab. med. Krzysztof Bojakowski Warszawa, 2018.11.08
2 Klinika Chirurgii Naczyniowej i Angiologii CMKP
Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej CSK MSWiA
ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa

Ocena

pracy doktorskiej magistra Michała Dąbrowskiego pt.: "Wydolność pomiaru wskaźnika kostkowo-ramiennego w populacji chorych z migotaniem przedsionków".

Miażdżyca jest istotną chorobą starzejących się społeczeństw krajów rozwiniętych, związana jest ze zwiększoną śmiertelnością, chorobowością i istotnym zmniejszeniem jakości życia. Wskaźnik kostkowo-ramienny (ABI) jest powszechnie wykorzystywany jako test przesiewowy dla wykrycia przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych, ale również oceny ryzyka powikłań ze strony układu krążenia. Zaburzenia rytmu serca wpływają na hemodynamikę przepływów w tętnicach obwodowych. Nie do końca poznany jest wpływ migotania przedsionków na wyniki pomiarów ciśnienia tętniczego oraz wskaźnika kostkowo-ramiennego. Nieprawidłowości pomiarów wskaźnika kostkowo-ramiennego u chorych z arytmiami mogą dotyczyć zwłaszcza oznaczeń metodami zautomatyzowanymi opierającymi się na pomiarach średniego ciśnienia tętniczego i algorytmach stworzonych na podstawie danych uzyskanych od chorych bez zaburzeń rytmu serca.

Praca doktorska magistra Michała Dąbrowskiego obejmuje 3 publikacje naukowe poświęcone klinicznemu znaczeniu wskaźnika kostkowo-ramiennego oraz wpływowi migotania przedsionków na wyniki tego pomiaru wykonywanego za pomocą różnych metod diagnostycznych - dopplerowskiej i oscylometrycznej. Do opublikowanych badań naukowych dołączono następujące części: Wstęp, Założenia i cele pracy, Podsumowanie i wnioski oraz Zgodę Komisji Bioetycznej, Formularz świadomej zgody i informację dla pacjenta oraz Oświadczenia współautorów publikacji określające odsetkowy udział poszczególnych autorów w publikacjach.

Układ pracy doktorskiej jest typowy. Pracę otwiera wykaz używanych w załączonych publikacjach skrótów. Następne części stanowią streszczenia w języku polskim (część 2) i angielskim (część 3), w sposób jasny i przejrzysty przedstawiające pracę badawczą. Załączony w tej części schemat badania jest pomocny, klarowny i nie budzący wątpliwości.

W 4 części pracy - we Wstępie mgr Dąbrowski opisuje istotę niedokrwienia kończyn dolnych, migotania przedsionków oraz metodykę oznaczania wskaźnika kostkowo-ramiennego. Opisane są różnice oznaczenia ciśnień tętniczych za pomocą metody dopplerowskiej i oscylometrycznej. Autor w tej części przedstawił również aktualną wiedzę dotyczącą wpływu migotania przedsionków na oznaczanie ciśnienia tętniczego krwi, w tym również oznaczania wskaźnika kostkowo-ramiennego. Merytorycznie ta część pracy nie budzi zastrzeżeń. W mojej ocenie brakuje jednak wyodrębnienia w osobnym podrozdziale dotychczasowej wiedzy na temat wpływu zaburzeń rytmu serca na oznaczania ciśnień krwi w tętnicach obwodowych.

Założenia i cele pracy doktorskiej zostały przedstawione w części 5, w sposób prawidłowy. Doktorant postanowił zbadać wpływ migotania przedsionków na ocenę wskaźnika kostkowo-ramiennego

z wykorzystaniem referencyjnej metody dopplerowskiej. Drugim celem pracy doktorskiej było porównanie oznaczeń wskaźnika kostkowo-ramiennego za pomocą referencyjnej metody dopplerowskiej i automatycznej oscylometrycznej.

Część 6 pracy doktorskiej obejmuje kopie opublikowanych prac mgr Michała Dąbrowskiego. Pierwsza spośród włączonych do pracy doktorskiej publikacji - "Zastosowanie i znaczenie rokownicze wskaźnika kostkowo-ramiennego w diagnostyce chorób układu sercowo-naczyniowego" opublikowana w *Pielęgniarstwo Chirurgiczne i Angiologiczne* 2014;3:11-15 poświęcona jest roli wskaźnika kostkowo-ramiennego w diagnostyce chorób układu krążenia, zwłaszcza niedokrwienia kończyn dolnych. Praca opublikowana została 4 lata temu, przedstawia aktualne dane dotyczące tego zagadnienia.

Druga praca "Atrial fibrillation does not affect ankle-brachial index measured using the Doppler method" *Hypertension Reserach* 2018;41(1):60-65 to badania nad wpływem migotania przedsionków na wartości wskaźnika kostkowo-ramiennego oznaczanego z wykorzystaniem metody dopplerowskiej.

Trzecia praca Doktoranta "Atrial fibrillation influences automatic oscillometric ankle-brachial index measurement" opublikowana w *Archives of Medical Science*. DOI 10.5114/aoms.2018.75891 poświęcona jest porównaniu dwóch różnych metod oznaczania wskaźnika kostkowo-ramiennego u chorych z migotaniem przedsionków - z wykorzystaniem referencyjnej metody dopplera oraz automatycznej metody oscylometrycznej.

Dwie ostatnie prace są oryginalnymi badaniami naukowymi, które są podstawą pracy doktorskiej mgr Dąbrowskiego. Wyniki pracy opublikowanej w *Hypertension Research* wskazują na brak istotnego statystycznie wpływu migotania przedsionków na wartości indeksu kostkowo-ramiennego, zwłaszcza w przypadku czynności serca nieprzekraczającej 99/minutę. Interesująca jest obserwacja, że przyspieszenie akcji serca w migotaniu przedsionków powyżej 100/minutę zaburza ocenę wskaźnika kostkowo-ramiennego. Na podstawie pracy opublikowanej w *Archives of Medical Science* Doktorant wskazuje na zafałszowania oznaczeń wskaźnika kostkowo-ramiennego przy stosowaniu automatycznego oscylometrycznego pomiaru ciśnienia, które są istotnie statystycznie różne od oznaczeń z wykorzystaniem badania referencyjnego. Na podstawie otrzymanych wyników Doktorant wskazuje na konieczność stosowania metody dopplerowskiej dla oznaczania wskaźnika kostkowo-ramiennego u chorych ze współistniejącym migotaniem przedsionków, przeciwwskazania do stosowania automatycznego oscylometrycznego pomiaru. Wykorzystanie metody oscylometrycznej dla oceny wskaźnika kostkowo-ramiennego w grupie chorych z migotaniem przedsionków może prowadzić do fałszywych wyników. Jednocześnie należy podkreślić, że u chorych bez zaburzeń rytmu serca oznaczanie wskaźnika kostkowo-ramiennego przy wykorzystaniu metody automatycznej oscylometrycznej daje prawidłowe wyniki.

W części 7 Podsumowanie i wnioski Doktorant przedstawił w sposób prawidłowy podsumowanie wyników przeprowadzonych badań oraz poprawnie i logicznie postawione na ich podstawie wnioski. Pierwszy wniosek wskazuje na brak istotnego wpływu migotania przedsionków na oznaczanie wskaźnika kostkowo-ramiennego z wykorzystaniem metody dopplerowskiej. Kolejny - wskazuje na istotne różnice pomiarów wskaźnika kostkowo-ramiennego u chorych ze współistniejącym migotaniem przedsionków w zależności od metody wykorzystanej do oznaczania ciśnień tętnicznych - metody referencyjnej - dopplerowskiej lub automatycznej - oscylometrycznej. Trzeci wniosek Doktoranta wskazuje na fałszywe wyniki wskaźnika kostkowo-ramiennego oznaczanego z wykorzystaniem automatycznego oscylometrycznego pomiaru u chorych z migotaniem przedsionków. W tej części pracy doktorskiej Autor omówił także ograniczenia przeprowadzonych przez siebie badań. Mgr Dąbrowski wskazał na możliwy wpływ leków stosowanych w czasie kardiowersji na oznaczanie wskaźnika kostkowo-ramiennego po umiarowaniu rytmu serca. Zgadzam się z argumentacją Doktoranta, że badanie zaplanowano w sposób optymalny, minimalizujący taki ewentualny wpływ. Ponadto w ograniczeniach swoich prac Doktorant wskazał

na włączenie małej liczby chorych z niedokrwieniem kończyn dolnych. Ogranicza to przeprowadzoną analizę oceny wpływu migotania przedsionków na wartości wskaźnika kostkowo-ramiennego do chorych w olbrzymiej większości bez niedokrwienia kończyn dolnych, z prawidłowym wskaźnikiem kostkowo-ramiennym. Interesujące byłoby określenie wpływu migotania przedsionków na indeks kostkowo-ramienny u chorych ze współistniejącą miażdżycą tętnic kończyn dolnych. Zaburzenia przepływu w kończynach dolnych spowodowane zwężeniem tętnic doprowadzających mogą się nasilać w przypadku współistniejącego migotania przedsionków. Niestety w badanej grupie liczba chorych z istotnym niedokrwieniem kończyn dolnych jest niewielka (3 osoby) i nie pozwala na przedstawienie jakichkolwiek konkluzji dotyczących chorych z migotaniem przedsionków i przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych.

Dodatkowe niewielkie zastrzeżenia i wątpliwości autora recenzji związane z przeprowadzonymi przez Doktoranta badaniami dotyczą następujących kwestii:

Po pierwsze, uwagi związane są z opisem sposobu wykonywania wskaźnika kostkowo-ramiennego. W metodyce wykonania pomiaru indeksu kostkowo-ramiennego Doktorant wskazywał na konieczność wykonywania pomiarów na tętnicy odpiszczelowej (str. 4), w innym fragmencie nie uwzględnił konieczności wykonania pomiarów na tętnicach piszczelowych tylnych (posterior tibial artery) (str. 32).

Kolejna uwaga dotyczy wielokrotnego oznaczania wskaźnika kostkowo-ramiennego u badanych chorych. W opublikowanych badaniach Doktoranta każde oznaczenie wskaźnika kostkowo-ramiennego wykonywano trzykrotnie, a do analiz wykorzystywano średnie z uzyskanych pomiarów. Nie przedstawiono jednocześnie danych dotyczących zmienności i różnic w uzyskiwanych 3 pomiarach indeksu kostkowo-ramiennego, co mogłoby wskazywać na powtarzalność pomiarów lub jej brak. Dodatkowo na podstawie otrzymanych wyników w pracy opublikowanej w Hypertension Research Doktorant zaleca wykonywanie powtórnych oznaczeń wskaźnika kostkowo-ramiennego u chorych z migotaniem przedsionków, wskazując jednocześnie na czasochłonność takiego postępowania. Uważam, że dane dotyczące zmienności wartości wskaźników kostkowo-ramiennych u chorych z migotaniem przedsionków powinny być przedstawione w wynikach przeprowadzonych badań.

Kolejne wątpliwości dotyczą danych chorych włączonych do badania. Czy w obu pracach oryginalnych z badania byli wyłączani chorzy powyżej 70 lat - jak podano w pracy z Archives of Medical Science? Jeżeli zastosowano takie kryterium wyłączania chorych z badania - należałoby wyjaśnić przyczyny i omówić jego następstwa. Dodatkowo w pracy opublikowanej w Hypertension Research zauważalna jest różnica średniego wieku chorych włączonych do badania przedstawiona w Tabeli 1 i w streszczeniu (Abstract). Wielkość różnicy nie ma żadnego znaczenia klinicznego (66,6 - 66,5 lat) jednak nie powinna ona zaistnieć.

Dodatkowe uwagi dotyczą określenia użytego przez Doktoranta - "choroba tętnic kończyn dolnych". Wydaje się to w przypadku przeprowadzonego badania określeniem mylącym i błędnym - obejmującym wszystkie patologie tętnicze: miażdżycę, zapalenia tętnic, tętniaki, a nawet wady rozwojowe, genetyczne, zmiany pourazowe. Wskazane byłoby użycie przez Doktoranta terminu "miażdżycza tętnic kończyn dolnych" - znacznie bardziej adekwatnego do tematu pracy i badanej populacji chorych.

W pracy doktorskiej mgr Dąbrowskiego widoczne są dodatkowo błędy edytorskie - zwłaszcza podwójne odstępki między wyrazami, ale i literówki "włączonoby" (str. 44 pracy doktorskiej). Niemniej jednak praca napisana jest poprawnym językiem, w sposób przejrzysty, zgodny z wymogami pracy naukowej.

Drobne niedociągnięcia dotyczące pracy doktorskiej dotyczące bardziej formy, niż meritum, nie obniżają istotnie wartości rozprawy. Publikacje będące podstawą pracy doktorskiej są spójną oceną problemu jakim jest wpływ migotania przedsionków na oznaczanie wartości wskaźnika kostkowo-ramiennego, obejmują tą samą grupę chorych badanych. Należy wskazać, że prace zostały opublikowane w czasopiśmie o wysokim współczynniku oddziaływania - sumaryczny wskaźnik wynosi 5,82. Co więcej badania zostały zaplanowane bardzo dokładnie - m.in. w oparciu o przewidywane wyniki określono wielkość

badanej próby, ponadto zarejestrowano badanie w bazie ClinicalTrials.gov, co świadczy o systematyczności badacza, znajomości zasad prowadzenia badań naukowych. Wartość przeprowadzonych analiz jest duża również dzięki prawidłowo zastosowanej metodyce poszczególnych oznaczeń oraz dokładnej analizie statystycznej. Przedstawione wyniki mają istotne implikacje kliniczne, posiadające duże znaczenie dla codziennej praktyki lekarskiej.

Na zakończenie stwierdzam, że praca magistra Michała Dąbrowskiego stanowi samodzielny i oryginalny dorobek, który powstał dzięki sumienności, dokładności i pracowitości Autora. Z tego powodu uważam, że praca odpowiada wymogom stawianym rozprawom doktorskim. W szczególności Doktorant wykazał się ogólną wiedzą teoretyczną, umiejętnością oryginalnego rozwiązania problemu naukowego. Wskazany przez współautorów publikacji, odsetkowy udział w badaniach Doktoranta (40%) świadczy o jego bardzo dużym udziale. Dodatkowo w metodyce prowadzonych badań określono, że magister Dąbrowski był jedynym badaczem wykonującym oznaczenia wskaźników kostkowo-ramiennych. Fakty te wskazują, że Doktorant posiada umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

W związku z powyższym pozwalam sobie przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Nauki o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie magistra Michała Dąbrowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, z uwagi na bardzo wysoką jakość przeprowadzonych badań, opublikowanie ich w bardzo dobrych czasopiśmie, wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej magistra Michała Dąbrowskiego.

dr hab. n. med. Krzysztof Bojako
specjalista chirurgii ogólnej i naczyniowej
3716246