Warszawa, dnia 24 listopada 2021 r.

***dr hab. n. med. Leszek Markuszewski –***
***prof. Uniwersytetu Technologiczno-Humanistycznego w Radomiu***

***Dziekan Wydziału Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu***
***Uniwersytetu Technologiczno-Humanistycznego w Radomiu***

***Prezes Polskiego Towarzystwa Kardiodiabetologiczznego***

# Recenzja rozprawy doktorskiej Pani mgr Henryki Anny Klamut

## pt. „Planowa koronarografia u mężczyzn: wpływ na samopoczucie a rokowanie odległe"

**pod kierownictwem naukowym Pana dr hab. n. med. Andrzeja Krupienicza**

**Rozprawa doktorska na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu przedkładana Radzie Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

**Wstęp do recenzji pracy doktorskiej**

Postęp, który dokonał się przez ostatnie pół wieku w kardiologii jest ogromny, co przełożyło się na szybką i selektywną diagnostykę oraz terapię chorób serca i naczyń. Jednakże to co niewątpliwie zmieniło oblicze współczesnej kardiologii to niepohamowany rozwój kardiologii interwencyjnej, dokonany zarówno w zakresie współczesnego instrumentarium jakie posiadają obecnie pracownie hemodynamiczne, co w połączeniu z umiejętnościami kardiologów interwencyjnych pozwala dokonywać skomplikowanych zabiegów na naczyniach wieńcowych oraz korygować wady strukturalne serca, w nieznanej dotąd skali.

Choroby układu sercowo-naczyniowego są najczęstszą przyczyną zgonów pacjentów zarówno w Polsce, jak też na świecie. Proces tworzenia się blaszki miażdżycowej, która stanowi strukturalne podłoże choroby wieńcowej jest złożony i długotrwały. Przebiega często dekadami w sposób skryty i podstępny, dając po drodze często niewielkie symptomy do w pełni rozwiniętej dławicy piersiowej, która wskazuje najczęściej na nasilone duże zmiany w jednym lub wielu naczyniach wieńcowych jak to bywa najczęściej u pacjentów z towarzyszącą cukrzycą. Często pierwszym objawem choroby wieńcowej może być ostry zespól wieńcowy jako efekt pękniętej blaszki miażdżycowej i tworzącego się skrzepu wewnątrznaczyniowego. Stany te wymagają pilnej interwencji w oddziałach kardiologii inwazyjnej i obecnie w dobie silnie rozwiniętej sieci cathlabów, która stawia Polskę w gronie światowych liderów w tym zakresie, skuteczne udrożnianie zaczopowanego naczynie, ratuje życie pacjentów i w większości przypadków zapobiega ciężkiemu inwalidztwu sercowo-naczyniowemu.

Choroba niedokrwienna serca ma niejednorodne oblicze i jest najczęściej efektem wielu, często nakładających się czynników ryzyka zarówno tych modyfikowalnych, jak też niemodyfikowalnych. Diagnostyka przewlekłej choroby wieńcowej opiera się o sprawdzone standardy w zakresie technik nieinwazyjnych oraz badania o charakterze inwazyjnym.

Należy podkreślić, iż tam gdzie kończą się możliwości nieinwazyjnej diagnostyki choroby wieńcowej wkracza złoty standard do oceny anatomii i zwężeń w naczyniach

wieńcowych, jakim jest koronarografia - inwazyjna, radiologiczna metoda z użyciem środków kontrastowych, którą po raz pierwszy z dostępu ramieniowego w 1958 roku wprowadził Sones. A w drugiej połowie lat 60 Judkins i Amplatz wykonali to badanie z dostępu przez tętnicę udową. Od tego czasu koronarografia stała się podstawową metodą diagnostyczną u pacjentów z chorobą wieńcową lub jej podejrzeniem. Do dziś jest metodą referencyjną na podstawie której podejmowane są decyzje dotyczące sposobu postepowania. Pozwala również na określenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Musimy jednak pamiętać o możliwych ograniczeniach koronarografii np. gdy obraz kliniczny nie koresponduje z jej wynikiem. Często zasadnicze znaczenie dla uzyskania wiarygodnego wyniku ma doświadczenie lekarza wykonującego badanie. Stąd dla obiektywizacji, dokładnej analizy zwężeń, oceny trudnych, złożonych zmian w naczyniach, anomalii tętnic wieńcowych dysponujemy obecnie szeregiem metod obrazowych wspomagających tradycyjną koronarografię do których należą ultrasonografia wewnątrzwieńcowa IVUS, optyczna koherentna tomografia - OCT, spektroskopia bliskiej podczerwieni – NIRS, a także czynnościowych tj. pomiar cząstkowej rezerwy przepływu FFR,iFR, czy też ocena mikrokrążenia.

## OMÓWIENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Przedłożona do recenzji praca mgr Henryki Anny Klamut jest manuskryptem, sporządzonym w formie wydruku komputerowego. Praca ma typowy układ rozprawy doktorskiej. Liczy 108 stron maszynopisu, zilustrowana jest 26 rycinami oraz zawiera 33 tabele. Składa się z n/w zasadniczych, wydzielonych rozdziałów tj.:

I. Wstęp
II. Założenia i cel pracy
III. Materiały i metody
IV. Wyniki
V. Dyskusja
VI. Podsumowanie i wnioski
VII. Piśmiennictwo

## Ocena strony edytorskiej rozprawy

Praca doktorska mgr Henryki Anny Klamut pod względem edytorskim budzi pewne zastrzeżenia, gdyż zawiera dość liczne „literówki" oraz błędy stylistyczne, a ponadto brak akapitów oraz brak staranności w stosowaniu znaków interpunkcyjnych dodatkowo nie podnosi przejrzystości pracy. Powyższe kompensują dobrze przygotowane ryciny i tabele, które pomagają w analizie przedłożonej do oceny dysertacji.

## Ocena merytoryczna rozprawy

### Wstęp

Na 25 stronach Wstępu zawarte są wszystkie niezbędne informacje stanowiące merytoryczną podstawę pracy i uzasadnienie dalej prowadzonych badań. Wstęp podzielony został na 2 podrozdziały tj.:

1. Choroba niedokrwienna serca,
2. Koronarografia,

które poprzez swoją systematykę wprowadzają w zagadnienia związane z tematem i wskazują na znajomość piśmiennictwa. Wstęp jest dobrze uzasadniony merytorycznie. Stanowi on wartościowy i spójny element rozprawy i dobre wprowadzenie do poruszanych i analizowanych w pracy zagadnień. Dokumentuje on dobrą znajomość przez Doktorantkę zagadnień związanych z omawianym tematem. Doktorantka opisując chorobę niedokrwienną serca uwzględnia aspekt epidemiologiczny, definicyjny i przyczynowy. Wskazuje i charakteryzuje obraz kliniczny oraz jego warianty. Przedstawia również aspekt różnic jakie występują u chorobie niedokrwiennej serca u kobiet i mężczyzn oraz stosowanych metodach diagnostycznych.

Kolejno Doktorantka koncentruje się nad istotą badania korono graficznego przedstawiając aspekty techniczne wykonywania badania, stosowaną skalę oceny przepływu wieńcowego, wskazując na istotny aspekt możliwości wykonywania oceny zwężeń za pomocą dodatkowych technik tj. IVUS, OCT, FFR. Przedstawia również wskazania do planowej koronarografii, stosowane środki kontrastowe w trakcie badania oraz podnosi kwestie promieniowana jonizującego w trakcie koronarografii, wielkość dawki promieniowania oraz wpływ promieniowania na organizm człowieka.

**Cel pracy**

Celem pracy zaprezentowanym przez Doktorantkę było sprawdzenie prawdziwości hipotezy dr hab. n. med. Andrzeja Krupienicza o terapeutycznym działaniu koronarografii, którą w 2012 roku opublikował w Medical Hipoteses, wskazując, że nawet u 20% pacjentów może dochodzić do ustąpienia dolegliwości stenokardialnych w wyniku przeprowadzenia koronarografii.

Jak słusznie podkreśla Doktorantka koronarografia jest traktowana jako zabieg wyłącznie diagnostyczny, jednakże zgodnie z hipotezą dr hab. n. med. Andrzeja Krupienicza niektórzy pacjenci zgłaszają, że po koronarografii czują się lepiej, wskazując na „brak uczucia ciężaru w klatce piersiowej" oraz „poprawę oddychania przez poprawę głębokości oddechu".

Doktorantka nie skupiając się jedynie na subiektywnej ocenie pacjentów, w celu potwierdzenia hipotezy dr hab. n. med. Andrzeja Krupienicza podjęła się szerszej analizy stanu klinicznego pacjentów w wyodrębnionych grupach. W przeprowadzonych badaniach odniosła się do stanu zmian naczyniowych w zakresie jednej, dwóch lub więcej tętnic, podjętej czy też nie decyzji terapeutycznej o szerszym, czy mniejszym charakterze oraz wieku pacjenta.

Doktorantka w celu oceny stanu zdrowia pacjentów w badanych grupach przeprowadziła bezpośrednio i miesiąc po koronarografii telefoniczne badania ankietowe. Na podkreślenie zasługuje fakt, iż materiał stanowiący analizę badawczą po roku poszerzono również o dane z Oddziału Narodowego Funduszu Zdrowia w Radomiu, odnoszące się do interwencji sercowo – naczyniowych, w tym ponownych hospitalizacji oraz zgonów.

W rozdziale Materiały i metody Doktorantka przedstawiła miejsce prowadzenia badania, zakres zebranych danych - charakterystykę badanych grup oraz przeprowadzoną analizę statystyczną.

**Miejsce przeprowadzenia badań i podział badanych na grupy**

Badanie prowadzono w latach 2012 – 2013 w Radomskim Szpitalu Specjalistycznym oraz Mazowieckim Szpitalu Specjalistycznym w Radomiu. W obu w/w placówkach w latach 2012-2013 wykonano 4426 planowych koronarografii, z czego 60 % badań dotyczyło mężczyzn.

Poddanych ocenie pacjentów Doktorantka zakwalifikowała do trzech grup:

- grupę I (43,7%) – stanowiło 227 mężczyzn, którzy uważali, że koronarografia miała wpływ na obecny stan zdrowia. Pacjenci w tej grupie wskazywali na poprawę samopoczucia.
- grupę II (52,2%) – stanowiło 271 mężczyzn, którzy nie wiązali poprawy swojego stanu zdrowia, bądź samopoczucia z wykonanym badaniem lub nie umieli wskazać co miało wpływ na ich obecny stan zdrowia.
- grupę III (4%) – stanowiło 21 mężczyzn, którzy wskazali, że koronarografia miała wpływ na ich zdrowie, jednak po badaniu czuli się gorzej. Z uwagi na bardzo małą liczebność grupy w stosunku do pozostałych dwóch wyodrębnionych grup, osób z tej grupy Doktorantka nie poddała analizie statystycznej.

Szeroki zakres pozyskanych informacji o pacjentach wyłonionych z grupy badawczej świadczy o dużym zaangażowaniu i nakładzie pracy poczynionej przez Autorkę.

**Analiza statystyczna**

Analizę statystyczna Autorka pracy wykonała przy użyciu programu STATISTICA 13.3 w oparciu o powszechnie stosowane testy statystyczne tj.: test chi-kwadrat, test Fishera, test Manna-Whitney'a oraz test t Studenta.

Ustalono częstości dla zmiennych jakościowych oraz miar tendencji centralnej, a także zróżnicowania dla zmiennych ilościowych, a następnie wykonano obliczenia docelowe. Za próg istotności przyjęto $\alpha = 0,05$.

Z pracy dowiadujemy się, iż pacjentów z obydwu grup badawczych porównano pod kątem wybranych zmiennych za pomocą w/w testów. Następnie wykonano modele jednoczynnikowe regresji logistycznej w celu sprawdzenia, które w odniesieniu do analizowanych danych stanowiły istotny czynnik prognostyczny głównej zmiennej zależnej.

**Wyniki badań, dyskusja oraz wnioski**

Doktorantka przeprowadziła wiele analiz w zakresie uzyskanych wyników badań szukając wielu zależności, które okazały się być nieistotne statystycznie. W mojej opinii zwraca uwagę dobrze przeprowadzona dyskusja w zakresie przedmiotowym oparta o dobrą

znajomość problematyki i prac naukowych w tym zakresie, zwłaszcza w oparciu o ważne doniesienia z dużych badań ORBITA, ISCHEMIA oraz COURAGE.

Jak przyznaje sama Autorka podstawowym odkryciem wykonanych badań było wykazanie, że ponad 40% mężczyzn poddanych planowej koronarografii podaje poprawę samopoczucia związaną z wykonywaniem tego zabiegu, uważanego za jedynie diagnostyczny, potwierdzając tym samym wyjściową hipotezę zaprezentowaną przez Pana prof. Andrzeja Krupienicza w 2012 roku. Autorka zatem wskazała na pozytywne oddziaływanie koronarografii na pacjentów jako zabiegu poprawiającego stan odczuć zdrowotnych. W wieloletniej praktyce kardiologicznej osobiście, podobnie jak moi koledzy spotykałem się i spotykam nadal z opiniami wielu pacjentów wskazującymi na pozytywne odczucia dotyczące poprawy stanu zdrowia po wykonanym zabiegu koronarografii.

Nierzadko stwierdzenia pacjentów funkcjonujące od lat w obiegu tj. „odetkali mi naczynia, przeczyścili mi tętnice, przedmuchali mi żyły i teraz czuje się lepiej" mają najpewniej ścisły związek z silnym efektem placebo, głębokim przekonaniem o skuteczności koronarografii w leczeniu choroby serca zgodnie z zasadą „wiara czyni cuda". Wydaje się po dogłębnej analizie wielu doniesień i tego dość szczególnego, zaznaczonego w pracy jako teza na którą Autorka szukała potwierdzenia, a nie znalazła w innych opracowaniach ze względu na ich brak, że na efekt dobroczynnego poprawiającego zdrowie pacjentów odczucia wpływać może wiele innych czynników związanych z procedurami okołozabiegowymi, stosowanym leczeniem, szerokimi aspektami psychiki i psychologii w odniesieniu do pacjenta, które są istotnym spostrzeżeniem Autorki, a z racji mało eksplorowanego tematu wymagają dalszych badań.

W konkluzji pragnę podkreślić, iż wyniki badan potwierdzają hipotezę z pracy prof. Andrzeja Krupienicza, a wnioski końcowe są prawidłowo i czytelnie skonstruowane w odniesieniu do całościowo prowadzonego wywodu.

Dużą korzyścią dla pracy byłoby poszerzenie jej o komplementarne badania w grupie kobiet co po analizie dałoby pełniejsze odniesienie do tematu zwłaszcza, że autorka wykazała świadomość różnic w przebiegu klinicznym choroby wieńcowej u kobiet i mężczyzn wskazując o tym w pracy. W tym miejscu namawiam doktorantkę do poszerzenia badania i analizę wyników uwzględniając możliwe różnice w zakresie płci.

**Piśmiennictwo**

Opisany na 9 stronach pracy rozdział Piśmiennictwo zawiera odpowiednio 132 publikacje, w tym 84 zagraniczne.

**Uwagi do pracy**

1. Z uwagi na nie dołączenie do pracy pytań ankietowych, nie dowiadujemy się jaki dokładnie rodzaj pytań był zawarty w badaniu ankietowymi i czy było różnicowanie pomiędzy pytaniami kierowanymi bezpośrednio i miesiąc po badaniu. Z uwagi na brak znajomości treści pytań ankietowych, ich konstrukcji co do zbieranych danych, nasuwają się poniższe zapytania tj.:
    - Czy pytania ankietowe nie sugerowały poprawy stanu zdrowia, na co w domyśle mogą nasuwać zawarte w pracy stwierdzenia cyt. „Po miesiącu od przeprowadzonego zabiegu przeprowadzono rozmowę telefoniczną, która dotyczyła poprawy stanu zdrowia w stosunku do informacji uzyskanych w trakcie wywiadu wstępnego". Wydaje się, że bardziej trafnym sformułowaniem byłoby zapytanie odnoszące się do oceny stanu zdrowia, nie zaś jego poprawy.
    - Jak czas 1 miesiąca po wykonaniu koronarografii wpływa na stan zdrowia i odczucia pacjentów w kontekście liczebności wcześniej ustalonych grup po wstępnej rozmowie?
    - Czy wiek, czy też stan zdrowia pacjentów najstarszych m.in. pacjenta w wieku 91 lat dawał gwarancję rzetelnego przekazu informacji?

**Podsumowanie recenzji**

Doktorantka podjęła się z uwagi na istotę rzeczy oceny ciekawego obszaru badawczego, wykazując w tym zaangażowanie, zdolność samodzielnego zaprojektowania i przeprowadzenia badań oraz ich analizy.

Przedstawiona do recenzji praca **Pani mgr Henryki Anny Klamut pt. „Planowa koronarografia u mężczyzn: wpływ na samopoczucie a rokowanie odległe" pod kierownictwem naukowym Pana dr hab. n. med. Andrzeja Krupienicza**, mimo wyżej opisanych uwag, w mojej ocenie spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668).

Wnoszę zatem do Wysokiej Rady wniosek o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie Pani mgr Henryki Anny Klamut do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

***dr hab. n. med. Leszek Markuszewski –***
***prof. Uniwersytetu Technologiczno-Humanistycznego w Radomiu***

Leszek Markuszewski