Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr Henryki Anny Klamut pt. „Planowa koronarografia u mężczyzn. Wpływ na samopoczucie a rokowanie odległe"

Przedstawiona mi do oceny praca ma typowy dla rozprawy doktorskiej układ i zawiera następujące części: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, omówienie, ograniczenia pracy i wnioski. Rozprawa liczy 108 stron, zawiera 132 pozycje piśmiennictwa, 26 rycin i 33 tabele, co stanowi materiał adekwatny do zakresu poruszanych w pracy zagadnień. Praca przygotowana jest przejrzyście i nowocześnie – użyta w niej poprawna polszczyzna ułatwia lekturę, zrozumienie i analizę interesujących danych uzyskanych przez Autorkę.

Tematem rozprawy jest wpływ planowej koronarografii u mężczyzn na ich samopoczucie oraz rokowanie odległe.

Temat jest ciekawy, ponieważ dotyczy wpływu inwazyjnej procedury diagnostycznej wykonywanej w wyspecjalizowanych jednostkach leczniczych w diagnostyce choroby wieńcowej i kwalifikacji pacjentów do różnego rodzaju terapii. Choroba wieńcowa (ChW) jest najważniejszą przyczyną przedwczesnej destabilizacji zdrowotnej i zgonów na świecie. Jest ona głównie spowodowana miażdżycą naczyń wieńcowych, która rozpoczyna się we wczesnych dekadach życia i postępuje w zmiennym tempie w zależności od wewnętrznej skłonności osobniczej w połączeniu z modyfikacjami stylu życia i interwencjami terapeutycznymi. Objawy kliniczne CHW mogą objawiać się albo jako proces ostry – Ostry Zespół Wieńcowy, albo przewlekłe symptomy związane z wysiłkiem lub stresem. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne w ostatnich zaleceniach z 2021 r. sklasyfikowało ChW jako ostre zespoły wieńcowe lub przewlekłe zespoły wieńcowe podkreślając, że mimo znikomych objawów klinicznych proces rozwoju choroby ciągle się toczy i wymaga od nas odpowiedniej interwencji terapeutycznej. Klasyczną przyczyną choroby wieńcowej jest miażdżyca naczyń wieńcowych, chociaż zaburzenia naczyniowo-skurczowe są coraz częściej rozpoznawane. Prawie połowa chorych, u których wykonywana jest koronarografia z powodu objawów wieńcowych ma zwężenia poniżej 50% w naczyniach nasierdziowych i zaburzenia wazomotoryczne w postaci bądź to choroby małych naczyń, bądź skurczu naczynia lub naczyń osierdziowych. Sama koronarografia ma niską czułość w rozpoznawaniu tych zaburzeń, ale odgrywa

kluczową rolę w kwalifikacji do dalszego leczenia. Objawy wieńcowe pojawiają się u pacjentów kiedy dochodzi do ograniczenia dopływu krwi do mięśnia sercowego w stosunku do aktualnego zapotrzebowania. Nasierdziowe zmiany w naczyniach rozpoznawane są przez klasyczną koronarografię, natomiast ocena zaopatrzenia czynnościowego, wykrycia potencjalnego niedokrwienia odbywa się za pomocą oceny cząstkowej rezerwy przepływu (FFR). Różnice pomiędzy oceną anatomiczną i fizjologiczną choroby wieńcowej są bardzo częste. Co więcej, klasyczna koronarografia daje informację o dużych naczyniach nasierdziowych, które reprezentują zaledwie 10% ukrwienia wieńcowego i dlatego mikrokrążenie jest słabo oceniane w praktyce klinicznej. Wadą koronarografii pozostaje także: inwazyjność metody, stosowanie jodowanych środków kontrastowych i dawka promieniowania jonizującego. Brak jest doniesień o wpływie planowej koronarografii na samopoczucie pacjentów.

Dlatego też temat pracy mgr Henryki Anny Klamut należy uznać za poznawczo i twórczo istotny.

Tytuł pracy właściwie odzwierciedla treść rozprawy.

We **Wstępie** Autorka zapoznaje czytelnika z definicją i epidemiologią choroby wieńcowej (ChW) oraz omawia przyczyny i obraz kliniczny u pacjentów z tą chorobą. Podaje dokładne dane obrazujące, ile rocznie odnotowuje się zachorowań na ChW. Podkreśla także, że liczba ta się zmniejsza na przestrzeni ostatnich lat. Następnie omawia inne postacie choroby wieńcowej, zauważa odmienności choroby niedokrwiennej u kobiet i mężczyzn. W sposób przystępny, dydaktyczny i przemyślany opisuje badania laboratoryjne i nieinwazyjne potrzebne do postawienia diagnozy.
Dużą część wstępu Doktorantka poświęca omówieniu koronarografii w diagnostyce ChW. Prowadzi nas przez opis środków kontrastowych potrzebnych do wykonania badania (tu załącza bardzo dydaktyczną tabelę) oraz promieniowania jonizującego i jego skutków. Wstęp jest bardzo dobrze opracowany pod względem merytorycznym – stanowi wartościowy element rozprawy, a zarazem użyteczne wprowadzenie do poruszanych w pracy zagadnień. Na 44 stronach Autorka dokumentuje znajomość piśmiennictwa naukowego i orientację w zagadnieniach związanych z diagnostyką ChW. Opisuje m.in. współczesne metody diagnostyki i stratyfikacji ryzyka choroby niedokrwiennej

Hipotezy i cele badania zostały przedstawione jednoznacznie. Doktorantka na pierwszym miejscu postawiła próbę wykazania prawdziwości hipotezy dr hab. n. med. Andrzeja Krupienicza, która została opublikowana w Medical Hypotheses w 2012 r. poprzez sprawdzenie, czy planowa koronarografia powoduje poprawę samopoczucia pacjentów.
Na drugim miejscu, w przypadku udowodnienia tezy, że niektórzy pacjenci czują się lepiej po wykonanej koronarografii, postanowiła sprawdzić czy grupa pacjentów z lepszym samopoczuciem różni się od pacjentów, którzy nie wskazali jego poprawy, jaki czynnik mógł na to wpłynąć oraz czy pacjenci, którzy po koronarografii czuli się lepiej mieli lepsze rokowanie odległe.
Wybór celów jest precyzyjny, wyczerpująco przedyskutowany i dobrze uzasadniony, zarówno pod względem poznawczym, jak i w aspekcie praktycznym analizowanego problemu.

Materiał badania jest prawidłowo dobrany. Grupę badaną stanowiło 1269 mężczyzn w wieku 29-91 lat hospitalizowanych w Radomskim Szpitalu Specjalistycznym i Mazowieckim Szpitalu Specjalistycznym, którzy wyrazili zgodę na dostęp do danych osobowych, dokumentacji medycznej oraz wyrazili zgodę na podanie numeru telefonu w celu przeprowadzenia rozmowy telefonicznej dotyczącej oceny stanu zdrowia miesiąc po koronarografii.

Opisy kryteriów włączenia pacjentów do diagnostyki ChW i wykluczenia chorych z badania oraz wykonywania czynności diagnostycznych są wyczerpujące.

Metody badania opisane zostały bardzo dokładnie i przejrzyście, właściwie dla osiągnięcia zaplanowanego celu pracy. Jednak zwraca uwagę fakt, że Doktorantka pytała włączonych do badania pacjentów tylko o ból w klatce piersiowej, a nie również o ekwiwalent bólu, który może występować u chorych z ChW. W przygotowaniu materiału do dalszej publikacji celowe byłoby także przeanalizowanie stosowania przed i po koronarografii pozostałych leków (nie tylko nitratów), które są istotne w leczeniu choroby wieńcowej, a mogą mieć wpływ na rokowanie i objawy występujące u pacjentów. Niewątpliwie praca byłaby pełniejsza, gdyby Autorka zastosowała również ankiety oceny jakości życia o udokumentowanej wartości jak np.: *EuroQol 5 Dimension questionnaire, Seattle Angina Questionnaire czy Canadian Cardiovascular Society.*

Opis analizy statystycznej, zmiennych ciągłych w rozkładzie normalnym jest prawidłowy i nowoczesny, co dowodzi opanowania przez Doktorantkę właściwych metod analitycznych.

Wyniki badań stanowią o dużej wartości poznawczej rozprawy. Są opisane klarownym językiem. Istotne dane zestawiono w przejrzystych 28 tabelach oraz adekwatnych 17 rycinach.

Wśród pacjentów włączonych do badania wyróżniono trzy grupy: - grupę pierwszą stanowili chorzy (43,7% badanej kohorty), którzy uważali, że koronarografia miała wpływ na obecny stan zdrowia i poprawiała samopoczucie; grupę drugą (52,2%) pacjenci, którzy nie wiązali zmian stanu zdrowia czy samopoczucia z przeprowadzonym badaniem oraz grupę trzecią (4%) mężczyźni, którzy uważali, że koronarografia miała wpływ i czuli się gorzej.

W przeprowadzonych analizach dla zmiennych ilościowych związanych z: parametrami kontrastu, czasem świecenia, dawką promieniowania oraz objętością kontrastu wykazano brak istotnych różnic statystycznych.

W celu zweryfikowania związku pomiędzy samopoczuciem badanych a stosowaniem konkretnych procedur oraz częstością występowania zgonów po upływie roku przeprowadzono analizę częstości wraz z testem Chi-kwadrat i dokładnym testem Fishera, których wyniki również okazały się nieistotne.

W kolejnych analizach uwzględniono m.in.: rozkłady liczebności grup pod względem czynników demograficznych, BMI, chorób współistniejących, leczenia farmakologicznego, badań laboratoryjnych i danych z koronarografii. Zwraca uwagę niezwykła dokładność i rzetelność w przeprowadzeniu zaplanowanych analiz.

Dyskusja stanowi klarowną prezentację wyników pracy Doktorantki. W pierwszej części opisuje Ona najważniejsze, ostatnio opublikowane prace w przewlekłej chorobie wieńcowej tj.: ORBITA, COURAGE, ISCHEMIA wykonane u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca poddawanych angioplastyce wieńcowej. Podkreśla, że wyniki tych prac wskazują, że w przypadku przewlekłej choroby niedokrwiennej serca wykonanie

angioplastyki wieńcowej nie wpływa na redukcję śmiertelności (nie poprawia rokowania), natomiast wpływa na poprawę samopoczucia pacjentów.

Autorka zwraca szczególnie uwagę na efekt placebo w poszczególnych metodykach badań, zaślepienie procedur leczniczych oraz procedurę pozorną *(sham procedure)* i ich wpływ na efekty lecznicze. Następnie szczegółowo analizuje swoją grupę badaną zauważając, że aż 227 mężczyzn, tj. 43,7% badanych wskazało polepszenie zdrowia po wykonanym zabiegu. Głównymi zmianami w stanie zdrowia tej grupy mężczyzn w porównaniu z okresem przed badaniem było ustąpienie bólu/ucisku w klatce piersiowej (35,2%), lepsza tolerancja wysiłku (34,8%), brak lęku o własne życie i zdrowie (17,1%), mniejsza duszność w czasie wysiłku (12,3%).
W trakcie porównywania grup stwierdzono brak zróżnicowania w zakresie rodzaju podawanego kontrastu. Głównie podawano kontrast monomeryczny p=0,278. Brak istotności statystycznej w zakresie ilości podawanego kontrastu. W przypadku parametrów: czas i dawka promieniowania również nie wykazano istotności statystycznej. Nie zauważono jej także w przypadku stwierdzonych zmian w naczyniach wieńcowych. W zakresie chorób współwystępujących, tj. cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii również nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie. Oceniając odległe skutki badania nie wykazano statystycznej różnicy w liczbie zgonów i wykonywanych procedur.
Autorka zwraca m.in. uwagę na fakt, że po przeprowadzeniu analizy jednoczynnikowego modelu regresji logistycznej dla zmiennej „samopoczucie lepsze" w zakresie leków podawanych w czasie koronarografii, w której dane zawężono do analizy „niepodania leków vs podania leków" wykazała istotność statystyczną, tj. pacjenci którym nie podano leków podczas koronarografii czuli się lepiej. Ponadto zaobserwowała, że w grupie pacjentów, którzy uważali, że koronarografia nie miała wpływu na ich stan zdrowia podawano głównie leki Heparinum natricum z lekami z Papaverinum hydrochloricum. Autorka wzięła pod uwagę fakt, że ocena dotycząca subiektywnego odczucia, jakim jest zmiana zdrowia, jest uzależniona od indywidualnych cech osobowych pacjenta, jak również zasugerowania się informacjami od lekarza kierującego na badanie. Mimo uwzględnienia w badaniu wielu zmiennych, które mogły mieć wpływ na samopoczucie pacjentów po koronarografii nie można było wskazać czynnika, który bezpośrednio wpłynął na ocenę zdrowia pacjentów po koronarografii. Podstawowym odkryciem

wykonanych badań było wykazanie, że ponad 40% mężczyzn poddanych planowej koronarografii podaje poprawę samopoczucia związaną z wykonywaniem tego zabiegu, dotychczas uważanego za jedynie diagnostyczny.

Autorka dowodzi doskonałej znajomości literatury dostępnej w badanym zakresie i umiejętności jej krytycznej analizy w zestawieniu z wynikami własnymi. Dyskusja stanowi bardzo wartościową część tej rozprawy, zaś podrozdział dotyczący ograniczeń pracy świadczy o dojrzałości naukowej Doktorantki.

Wnioski stanowią poprawne zamknięcie całości wywodu. Zawierają najistotniejsze implikacje wykonanych badań:

1. Przeprowadzona analiza wskazuje, że po wykonanej koronarografii 43,7% mężczyzn wiązało poprawę swojego stanu zdrowia z wykonanym badaniem.
2. Grupy pacjentów nie różniły się pod względem podstawowych czynników demograficznych, tj. wiek, miejsce zamieszkania, wykształcenie, aktywność zawodowa.
3. Grupy pacjentów nie różniły się pod względem czynników klinicznych, do których zaliczono wartość BMI, podstawowe badania laboratoryjne (kreatynina, morfologia krwi obwodowej), przyjmowane leki, choroby współwystępujące (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, zawał mięśnia sercowego, kardiomiopatia, niewydolność serca, udar mózgu), zapis EKG.
4. W grupach badanych mężczyzn na poprawę samopoczucia nie miały wpływu podstawowe parametry mierzone w czasie koronarografii, takie jak czas naświetlania p=0,265, dawka promieniowania p=0,919, ilość podanego kontrastu p=0,243, rodzaj podanego kontrastu p=0,278 oraz obserwowane zmiany w naczyniach wieńcowych p=0,605.
5. Brak również istotności statystycznej po roku w zakresie zgonów p=0,388 i wykonanych procedurach p=0,482 pomiędzy osobami, które czuły się lepiej po koronarografii a osobami, które nie odniosły korzyści z badania.
6. Przeprowadzona analiza jednoczynnikowego modelu regresji logistycznej dla zmiennej „samopoczucie lepsze" wskazała wynik istotnie statystyczny w zakresie podawanych leków p=0,020. Analiza dotyczyła podawanych leków w czasie koronarografii vs niepodawania leków. Pacjenci, którzy nie wiązali swojego samopoczucia z wykonanym

badaniem w trakcie koronarografii, nie otrzymywali leków Heparinum natricum w połączeniu z Papaverinum hydrochloricum.
7. Pomimo braku jednoznacznego czynnika, który wpłynął na poprawę samopoczucia pacjentów po koronarografii należy przeprowadzić pogłębione badania, które będą uwzględniały m.in. wpływ leków podawanych w trakcie badania na naczynia wieńcowe.
8. Przedstawione wyniki badań dotyczą wyłącznie mężczyzn, dlatego należy również przeprowadzić analogiczne badania u kobiet.

Wnioski ww. są istotnym głosem w dyskusji.

Streszczenie w języku polskim i angielskim prawidłowo podsumowuje najważniejsze aspekty rozprawy.

Wykaz stosowanych skrótów zamieszczony w porządku alfabetycznym na początku pracy ułatwia jej lekturę, pozwalając na szybką orientację w terminologii używanej przez Doktorantkę.

Piśmiennictwo jest obszerne i właściwie wybrane, a jego dobór potwierdza bardzo dobrą znajomość dostępnej literatury z zakresu tematyki rozprawy.

W pracy występują drobne, pojedyncze usterki (np. literówki/błędy w abstrakcie anglojęzycznym).

Powyższe uwagi nie umniejszają mojej wysokiej oceny pracy doktorskiej mgr Henryki Anny Klamut.

Podsumowując, stwierdzam że przedstawiona mi do recenzji rozprawa stanowi oryginalne dokonanie Doktoranta i świadczy o doskonałym opanowaniu warsztatu pracy naukowej, oczekiwanym od kandydata na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu.
W mojej ocenie rozprawa mgr Henryki Anny Klamut z pewnością spełnia wymogi stawiane analogicznym pracom.
Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018

r. poz. 1669 z późn. zm.).

W związku z tym proszę Wysoką Radę Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie jej Autorki do dalszych części przewodu doktorskiego.

Warszawa, 2021/11/18

KIEROWNIK
Zakład Gerontologii, Zdrowia Publicznego i Dydaktyki
Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie
Dr hab. n. med. Robert Olszewski, prof. NIGRiR