Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Bieganowska,
Kierownik Pracowni Elektrofizjologii Klinicznej
Klinika Kardiologii Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka"
Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa

Warszawa 28.07.2020

**Ocena**

**pracy na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki o zdrowiu Pani mgr Marzeny Jaciubek, doktorantki Rady Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.**

**Tytuł rozprawy: „Analiza wybranych czynników związanych z wynikiem koronarografii oraz całkowitą śmiertelnością u 425 chorych w obserwacji odległej".**

**Promotor dr hab. n. med. Andrzej Krupienicz**

Bardzo dziękuję Radzie Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Medycznego Uniwersytetu Warszawskiego za obdarzenie mnie zaufaniem i powierzenia mi recenzji pracy doktorskiej mgr Marzeny Jaciubek.

Tytuł rozprawy: „Analiza wybranych czynników związanych z wynikiem koronarografii oraz całkowitą śmiertelnością u 425 chorych w obserwacji odległej".

Choroby układu krążenia są wciąż najczęstszą przyczyną zgonów w Polsce i w Europie, a choroba wieńcowa odpowiada za najwyższy wskaźnik umieralności. Wczesny okres rozwoju patologicznego procesu polegającego na tworzeniu się blaszek miażdżycowych w tętnicach nasierdziowych, który może, choć nie musi, prowadzić do ich zwężenia i/lub zamknięcia, przebiega podstępnie, bezobjawowo. Pojawiająca się dławica piersiowa świadczy zwykle o nieodwracalnych zmianach w naczyniach wieńcowych. Pacjenci mogą mieć długie okresy stabilności, ale też w każdej chwili choroba może się zaostrzyć, zwykle z powodu incydentu zakrzepowego spowodowanego pęknięciem lub nadżerką blaszki miażdżycowej. Różnorodny obraz kliniczny tej przewlekłej i postępującej choroby sprzyja opóźnieniu prawidłowego rozpoznania i niedoszacowaniu rosnącej z wiekiem liczby chorych. Przebieg choroby

wieńcowej można modyfikować, wdrażając zmiany stylu życia, leczenie farmakologiczne lub/i zabiegi interwencyjne. Od lat znane są czynniki ryzyka choroby wieńcowej. Do najważniejszych modyfikowalnych należy palenie papierosów.

W pracy Doktorantka przeanalizowała wpływ tego nałogu na pięcioletnie przeżycie dużej grupy pacjentów (425 badanych), u których planowo wykonano koronarografię. W analizie uwzględniła również, sporadycznie brane pod uwagę rodzaj i ilość podanego w czasie badania środka kontrastowego.

Rozprawa doktorska mgr pielęgniarstwa Marzeny Jaciubek jest starannie przygotowana, ma czytelną szatę graficzną, zawarta została na 177 stronach wydruku komputerowego, podzielonego na rozdziały typowe w formie i treści dla rozpraw doktorskich. W pracy zamieszczono 48 tabel, 32 ryciny. Piśmiennictwo obejmuje 215 pozycji ułożonych alfabetycznie, jest odpowiednio dobrane i aktualne (rok publikacji 1/3 pozycji ≥ 2015 r.), kilka starszych, sprzed 2000 roku, dotyczy historycznych aspektów prezentowanych we wstępie problemów, wiele artykułów jest polskojęzycznych.

Skondensowany wstęp (od 14. do 41. strony), podzielony jest na trzy części. Pierwsza dotyczy problemu palenia tytoniu, wpływu nałogu na układ sercowo-naczyniowy, nowocześnie przedstawiono możliwości terapii. W drugiej części omówiona jest niedokrwienna choroba serca z ostatnio zaproponowaną klasyfikacją, epidemiologią, patofizjologią i czynnikami ryzyka. Wymienione zostały metody diagnostyczne stosowane w chorobie niedokrwiennej, grupy leków w farmakoterapii oraz sposoby leczenia inwazyjnego. Trzecia część wstępu poświęcona jest koronarografii, najistotniejszej inwazyjnej metodzie diagnostycznej u pacjentów z chorobą wieńcową. Wypunktowane zostały wskazania, przeciwwskazania i powikłania badania oraz typy środków kontrastowych i reakcje po ich podaniu.

Głównym celem badania było sprawdzenie, jakie czynniki wpływają na zgon pacjenta poddanego planowej koronarografii w pięcioletnim okresie obserwacyjnym. W pracy w sformułowaniu celu badania pominięto część zdania ...poddanego planowej koronarografii... (które jest w streszczeniu), co powoduje, że przedstawiony cel jest niejasny.

Metodyka badania została zwięźle przedstawiona, w podpunkcie metodologia podano stosowane analizy statystyczne.

Doktorantka opracowała i przeprowadziła ankietę wśród pacjentów poddanych planowej koronarografii. Dane z ankiety (wiek, płeć, wykształcenie, szczegółowe dane dotyczące nałogu palenia papierosów tzw. status palacza), wyniki koronarografii, rodzaj i dawkę zastosowanego środka kontrastowego, dane dotyczące inwazyjnego leczenia i informacje o zgonach uzyskane z bazy PESEL w okresie pięciu lat od badania poddane zostały szczegółowej analizie statystycznej.

Do badania włączono 425 pacjentów w tym 260 mężczyzn w średnim wieku niemal 64 lata (kobiety były o ok. 4 lata starsze), niemal 60% w wieku > 60 lat.

W oparciu o protokóły badania koronarograficznego 331 (77,9%) pacjentów miało rozpoznaną miażdżycę, u 285 (67,1%) stwierdzono zwężenia naczyń wieńcowych > 70% (niemal równie często u około 40% w prawej tętnicy wieńcowej oraz w gałęzi przedniej zstępującej, u ok. 33% w gałęzi okalającej, jedynie u 3,5% w gałęzi głównej lewej tętnicy wieńcowej), 140 (32,94%) osób nie miało zmian w żadnym z naczyń wieńcowych. Analizie poddano również rodzaj i ilość użytego do badania środka kontrastowego.

Decyzje o inwazyjnym leczeniu choroby wieńcowej były podjęte u 96 (22,4%) chorych – w większości ośrodków odsetek ten jest wyższy - u 68 wykonano przezskórną interwencję wieńcową, 23 miało wszczepione pomosty aortalno-wieńcowe, 4 leczono obydwiema metodami, pozostali byli leczeni zachowawczo.

Znaczną część wyników zajmują dane i analizy dotyczące palenia papierosów. Przedstawiono szczegółowo uzyskane z ankiet informacje dotyczące tego uzależnienia. Wśród badanych 153 (36%) osoby nigdy nie paliły papierosów, a 53 (12,5%) paliło w chwili rozpoczęcia badania, różna była liczba wypalanych papierosów i czas trwania nałogu.

W okresie pięciu lat, co rok sprawdzane były dane o przeżyciu pacjentów włączonych do projektu. Odsetek badanych, którzy przeżyli w kolejnych latach obniżał się od 94,8% w pierwszym roku do 82,1% po pięciu latach.

Rozbudowana analiza statystyczna wykazała wiele zależności, które przedstawiono w tabelach oraz, w zdecydowanie lepiej obrazujących wyniki, wykresach graficznych.

Doktorantka potwierdziła wiele znanych faktów jak gorsze rokowanie i większe zmiany w naczyniach wieńcowych u mężczyzn, zwłaszcza u palących dłużej i większą liczbę papierosów.

Wykazała, że czym dłuższy był czas palenia papierosów tym większy był odsetek pacjentów ze zmianami miażdżycowymi w naczyniach wieńcowych, malała też szansa na przeżycie, osoby z wykształceniem wyższym krócej trwały w nałogu i wypalały mniejszą liczbę papierosów. U osób palących większą liczbę papierosów częściej istotne zmiany stwierdzano w prawej tętnicy wieńcowej. Niepalący w chwili badania oraz chorzy wypalający mniej niż 10 papierosów dziennie mieli większe szanse przeżycia czterech i pięciu lat po badaniu koronarograficznym niż palący więcej.

Interesujące i nieznane są dane dotyczące ilości podawanego środka kontrastowego. U chorych z potwierdzonymi zmianami miażdżycowymi, zgodnie z oczekiwaniem, podano go więcej niż u osób bez zmian w naczyniach. Najwięcej kontrastu wymagali chorzy ze zwężeniem gałęzi przedniej zstępującej, odsetek zgonów po pięciu latach był wśród nich najwyższy. Również chorzy z istotnym zwężeniem tętnicy okalającej wymagali większej dawki środka kontrastowego, a odsetek zgonów wśród nich był wyższy w czwartym i pięty roku obserwacji. Jednak ilość kontrastu podana u pacjentów, którzy zmarli w pierwszym roku badania była istotnie mniejsza niż u tych, którzy przeżyli, podobnie było w kolejnych dwóch latach obserwacji, w czwartym i piątym roku po koronarografii nie wykazano znamiennej różnicy, chociaż wykreślone krzywe przeżycia zależne od podanej dawki kontrastu nie różniły się znamiennie zachowując jedynie trend większego odsetka przeżyć po podaniu większej dawki środka kontrastowego. W dostępnym piśmiennictwie nie ma aktualnych prac (pojedyncze z zeszłego wieku) wskazujących na zmiany w naczyniach wieńcowych po podaniu środka kontrastowego w czasie koronarografii. Prowadzi się natomiast wiele badań dotyczących poważnego powikłania koronarografii / angioplastyki jakim jest ostre pokontrastowe uszkodzenie nerek. Może należy również podjąć badania wpływu obecnie stosowanych środków kontrastowych na naczynia wieńcowe.

W części omówienie wyników doktorantka odniosła się do istotnych pozycji literatury w podjętej tematyce cytując wiele publikacji z ostatnich lat. Wyniki w większości z nich potwierdzały uzyskane przez mgr Marzenę Jaciubek, co świadczy o rzetelności przeprowadzonych analiz. Wykazanie kolejny raz istotnego wpływu palenia papierosów, zwłaszcza wciąż trwającego nałogu, na nasilanie się zmian w naczyniach wieńcowych i zwiększenie śmiertelności ma istotne znaczenie w codziennej praktyce klinicznej. Potwierdza konieczność prowadzenia stałych i szeroko zakrojonych działań profilaktycznych

zmierzających do zaprzestania palenia papierosów, zwłaszcza wśród osób z niedokrwienną chorobą serca.

Doktorantka zrealizowała postawione w pracy cele. Opracowane na podstawie przeprowadzonych analiz wnioski wymagają w mojej ocenia przeredagowania, co osobiście przekazałam Doktorance.

Istotnym ograniczeniem badania, co zaznaczyła Doktorantka, jest brak informacji o kurczliwości serca. Funkcja lewej komory jest najsilniejszym predyktorem długoterminowego przeżycia, u osób z przewlekłym zespołem wieńcowym śmiertelność zwiększa się wraz z obniżaniem się frakcji wyrzutowej lewej komory.

Kolejnym jest brak ustalenia przyczyny zgonu osób biorących udział w badaniu. Zaawansowana choroba wieńcowa nie musiała spowodować śmierci pacjentów. Wiek badanych sprzyja występowaniu wielu chorób współistniejących, które mogły przyczynić się do ich zgonu.

Pytania do Doktorantki:

- Jaka była zależność czasowa pomiędzy wykonaniem koronarografii a przeprowadzeniem ankiety?
- Jak uzyskano informacje o inwazyjnym leczeniu pacjentów ?
- Czy Doktorantka miała kolejny kontakt z pacjentami ?

Z obowiązku recenzenta pozwolę sobie na kilka uwag:

Uwagi te mogą być pomocne w czasie publikacji wyników.

Rozprawa napisana jest w języku polskim, w stylu właściwym dla dysertacji. Nie udało się jednak uniknąć kilku błędów np. niewątpliwie powinno używać się - liczba papierosów -, a nie ilość papierosów, podobnie liczba naczyń, a nie ilość naczyń (w tekście jest różnie). Znalazłam pojedyncze błędy literowe zarówno w tekście, jak w nazwiskach cytowanych autorów (np. str 21., 6. linijka od dołu powinno być inni, str. 17. powinno być Kawecka-Jaszcz, str. 19. powinno być skala FRAMINGHAM, str. 35. powinno być Judkins i Amplatz, str. 38. słowo informować jest napisane dwa razy, powinno być Kołtowski i Kochman, str. 43. zapewne powinno być prospektywnie i retrospektywnie. Str. 59 powinno być ... najczęściej podawano dawki o objętości / w ilości 150 ml... W nazwiskach autorów i tytułach

piśmiennictwa również są pojedyncze błędy literowe (np. pozycje 79, 80 - powinno być Kawecka-Jaszcz, pozycja 103 - brakuje literki Z, pozycja 138 - brakuje literki s). Sposób przedstawienia bibliografii wymaga ujednolicenia.

Praca mgr pielęgniarstwa Marzeny Jaciubek pt: „Analiza wybranych czynników związanych z wynikiem koronarografii oraz całkowitą śmiertelnością u 425 chorych w obserwacji odległej" spełnia kryteria stawiane pracom na stopień doktora nauk o zdrowiu (artykuł 13 ust. 1 Ustawy o stopniach naukowym i tytule naukowym oraz i stopniach i tytule w zakresie sztuki w związku z art. 179 ust. 1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 – przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce Dz.U. z 2018 r. poz. 1669). W związku z powyższym wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Medycznego Uniwersytetu Warszawskiego w Warszawie o dopuszczenie mgr pielęgniarstwa Marzeny Jaciubek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Bieganowska