Warszawa, dnia 20 września 2020 r.

prof. nadzw. dr hab. med. Leszek Markuszewski

Kierownik Ośrodka Chorób Serca i Naczyń, Chorób Wewnętrznych i Metabolicznych Mazowieckiego Szpitala Specjalistycznego w Radomiu

Prezes Polskiego Towarzystwa Kardiodiabetologicznego

Recenzja rozprawy doktorskiej Pani Marzeny Katarzyny Jaciubek

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

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

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 pod drodze często niewielkie symptomy do wpełni 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 jak efekt najczęściej 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, które stawiają

Polskę w gronie światowych liderów w tym zakresie, skutecznie udrażniając zaczopowane naczynie, tym samym ratując życie pacjentów, a w większości przypadków zapobiegając ciężkiemu inwalidztwu sercowo-naczyniowemu. Od wielu lat znamy czynniki ryzyka i procesy akcelerujące miażdżycę w naczyniach wieńcowych. Jedne z nich niemodyfikowalne są w znacznej części poza zasięgiem naszej prewencyjnej działalności, inne modyfikowalne do których należy jeden z najbardziej znanych czynników ryzyka, nie tylko chorób sercowo-naczyniowych - palenie papierosów, podlegają naszej ingerencji np. w szeroko rozumianym procesie zmiany stylu życia

Stąd też z uwagi na istotny problem, rozpatrywany zarówno w ujęciu medycznym, jak też społecznym, od lat prowadzone są badania mające na celu poszukiwanie, jak też dokonanie głębszej analizy uprzednio zdefiniowanych czynników mających wpływ na rozwój oraz przebieg chorób układu sercowo-naczyniowego, do których niewątpliwie należy, już od lat potwierdzony badaniami negatywny wpływ palenia tytoniu oraz niewątpliwie wiek pacjenta.

OMÓWIENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Przedłożona do recenzji praca mgr pielęgniarstwa Marzeny Katarzyny Jaciubek jest manuskryptem, sporządzonym w formie wydruku komputerowego. Praca ma typowy układ rozprawy doktorskiej. Liczy 177 stron maszynopisu, zilustrowana jest 32 rycinami oraz zawiera 48 tabel.

Składa się z n/w zasadniczych, wydzielonych rozdziałów tj.:

1. Streszczenia
2. Wstępu
3. Celu pracy
4. Materiału i metod
5. Wyników badań
6. Omówienia
7. Wniosków
8. Piśmiennictwa
9. Spisu rycin
10. Spisu tabel

Ocena strony edytorskiej rozprawy

Praca doktorska mgr Marzeny Jaciubek jest w miarę dobrze przygotowana. Doktorantka dołożyła starań, żeby wzbogacić tekst sporządzonymi zestawieniami tabelarycznymi i rycinami, z założenia pomocnymi w zrozumieniu treści. Jednakże estetykę pracy i jej czytelność mogłyby podnieść zastosowane w pracy doktorskiej akapity, wymagane odstępy oraz w celu szybszej analizy, tabele zawierające opisy poszczególnych kolumn w nagłówkach każdej ze stron.

Ocena merytoryczna rozprawy

Wstęp:

Wstęp podzielony jest na 3 podrozdziały tj.:

1. Palenie tytoniu
2. Choroba niedokrwienna serca
3. Koronarografia

które poprzez swoją systematykę wprowadzają w zagadnienia związane z tematem i wskazują na znajomość piśmiennictwa, jednakże cytowane treści poprzez zbyt rzadkie próby analizy własnej, nie pozwalają w tej części pracy w pełni poznać m.in. umiejętności interpretacji przez Doktorantkę cytowanych treści literatury.

Mając na uwadze powyższe, co do zasady ocena pracy w tym zakresie stanowi pewne utrudnienie.

Cele pracy:

Zaprezentowany przez Doktorantkę cel cyt. „Głównym celem badania było stwierdzenie jakie czynniki w sposób istotny wpływają na zgon pacjenta w pięcioletnim okresie obserwacyjnym" jest nieprecyzyjny i poprzez to mało zrozumiały. Zdecydowanie lepsze ujęcie celu zostało zawarte w streszczeniu, aniżeli w rozdziale temu dedykowanym.

Po nieprecyzyjnym przedstawionym celu pracy w kolejnym zdaniu doktorantka pisze „W wielu badaniach zajmowano się analizą czynników ryzyka CVD, gdyż miażdżyca jest

zwykle efektem tych kilku czynników. Pojedynczy czynnik – palenie tytoniu jest trudny do zbadania. Dlatego w pracy podjęto się oceny tego czynnika".

W tym miejscu chciałbym zadać Doktorantce pytanie - Dlaczego uważa, że palenie tytoniu jako pojedynczy czynnik ryzyka jest trudny do zbadania i czy żeby go zbadać muszą zaistnieć jakieś inne towarzyszące czynniki ryzyka, które osłabiają bądź wzmacniają jego rolę?

Materiały i metody:

Doktorantka w przedmiotowej pracy podjęła się analizy czynników tj. wiek, płeć, wykształcenie, status palacza, wynik koronarografii, rodzaj i dawka zastosowanego środka kontrastowego, badając wpływ owych czynników na zgon pacjenta poddanego planowej koronarografii w pięcioletnim okresie obserwacyjnym. Badania przeprowadziła na grupie 425 chorych (z czego nastąpiła nadreprezentacja mężczyzn tj. przebadano 260 mężczyzn i 165 kobiet, wiek badanych zawierał się przedziale 32-85 lat). Zasadą kwalifikacji do badania było skierowanie na planową koronarografię i zgoda na udział w badaniu oraz zgoda na możliwość zapoznania się z wynikiem koronarografii.

Do badania wykorzystano jak podaje Autorka protokół badania koronarograficznego oraz dane pochodzące z ankiety własnej konstrukcji jak też, że informacje na temat przeżycia chorych uzyskano z bazy PESEL Ministerstwa Cyfryzacji.

W tym miejscu pragnę zadać Doktorantce kolejne pytania - W jakim czasie byli ankietowani pacjenci w odniesieniu do wykonanej koronarografii i czy wiedza pacjentów (m.in. pacjenta w wieku 85 lat) dawała gwarancję rzetelnego przekazu informacji w pytaniu nr 9 ankiety, co do wielkości zwężenia i liczby zajętych naczyń wieńcowych? Ponadto w sytuacji kiedy wykorzystywała Pani do oceny dokumentację medyczną z badania koronarograficznego, czemu miało służyć pytanie nr 9 w ankiecie?

W celu ustalenia istotnych związków Doktorantka stosowała wiele testów statystycznych. Ze względu na liczbę pacjentów w poszczególnych grupach dla zmiennych kategorycznych zastosowano test chi-kwadrat lub test Fishera. W przypadku zmiennych ciągłych zastosowano test U Manna-Whitneya. Jak czytamy w pracy poziom istotności przyjęto na poziomie alfa = 0,05, zaś selekcję zmiennych do modeli regresji logistycznej przeprowadzono w oparciu o wcześniej wykonane testy statystyczne. Doktorantka podaje, iż

poziom istotności potencjalnych zmiennych, które mogły wejść do modelu przyjęto alfa = 0,3. Następnie dla tak wybranych zmiennych zastosowano algorytm selekcji krokowej z kryterium informacyjnym Akaikego. Krzywe przeżycia zostały wykreślone z użyciem estymatora Kaplana-Meyera. Istotność statystyczną pomiędzy wykreślonymi krzywymi sprawdzono przy użyciu logarytmicznego testu rang (log-rank test). Wszystkie obliczenia dokonano z użyciem środowiska do obliczeń statystycznych R w wersji 3.6.0 (2019-04-26).

Wyniki badań:

Doktorantka wykazała wiele zależności, które przedstawiła w formie tabele i wielu rycin. Pragnę zwrócić uwagę w tym miejscu na niekiedy zbyt mocno rozbudowaną analizę statystyczną, która wymagała dodatkowo od doktorantki wiele determinacji i pracy przy tak szerokim ujęciu, jednakże pomimo włożonego nakładu pracy potwierdza wiele już wcześniej znanych prawd. Jednakże to widoczne poszukiwanie istotnych zależności ze strony Doktorantki i pewien rodzaj pozytywnego „niepokoju badawczego" należy niewątpliwie docenić.

Omówienie i wnioski:

Omówienie przeprowadzonych badań, które kolejno w rozdziale wnioski znajduje swoje syntetyczne ujęcie. Doktorantka we wnioskach ukazuje, iż w 5-letnim okresie obserwacyjnym na przeżycie istotny wpływ miały: wiek, płeć męska, status palacza (palenie powyżej > 10 szt. papierosów na dobę, czas trwania nałogu, aktywne palenie), istotna hemodynamicznie zmiana w GPZ i GO, co znajduje potwierdzenie w praktyce klinicznej i jest znane szeroko w piśmiennictwie. Potwierdzenie tych faktów stanowi dobry wkład do właściwego postrzegania tych zagadnień, tym bardziej, że jak wcześniej podkreśliłem znajduje przełożenie na codzienną praktykę kliniczną.

Interesujące wydają się być dane dotyczące objętości podawanego środka kontrastowego w trakcie koronarografii i jego wpływu na przeżywalność w grupie pacjentów tzw. MAICE. Obszar ten i zaprezentowany przez Doktorantkę wynik jej badania wydają się być ciekawe, jednakże bez szerszej analizy stanu klinicznego pacjenta, stanu anatomicznego ich tętnic wieńcowych, podjętej czy tez nie decyzji terapeutycznej o szerszym, czy mniejszym charakterze, stosowanej techniki naprawczej, wieku i stanu ogólnego pacjenta oraz funkcji hemodynamicznej lewej komory mierzonej frakcją wyrzutową (EF%), jako najważniejszego prediktora długości przeżycia po interwencjach na naczyniach wieńcowych, nie da się

sformułować jednoznacznie prostych zależności pomiędzy ilością podanego środka kontrastowego, a długością przeżycia po zabiegu.

Nie wiele w tym zakresie mówi dostępne piśmiennictwo, zwłaszcza jeśli chodzi o bezpośrednie interakcje pomiędzy użytym środkiem kontrastowym, a ścianą naczynia wieńcowego. Wydaje się, że może być to ciekawy obszar do szerszej eksploracji naukowej. Bardzo dużo zaś wiemy z codziennej praktyki klinicznej oraz z bogatego w tym zakresie piśmiennictwa o tzw. nefropatii pokontraktowej, która niekiedy może być pokłosiem procesu diagnostyki i przeprowadzonych zabiegów przezskórnych na tętnicach wieńcowych, zwłaszcza u starszych osób, z wieloma innymi obciążeniami, w tym długoletnią cukrzycą.

Ponadto Doktorantka podczas dokonanej analizy podkreśla wpływ innych czynników ryzyka, do których zalicza:

1. Historię palenia tj. czas i intensywność palenia, które istotnie korelują z miażdżycą tętnic i nasileniem zmian w naczyniach wieńcowych ocenianych w koronarografii.

2. Czas i liczbę wypalonych papierosów. Badanie ukazało, iż wśród badanych: długo i intensywnie palących mężczyzn zarówno tych już niepalących, jak też tych nadal ulegających nałogowi, częściej występują zmiany istotne hemodynamicznie w PTW.

3. Wiek, który istotnie koreluje z czasem oraz intensywnością palenia.

4. Wykształcenie, które istotnie wpływa na status palacza: czy pali aktualnie, jak długo i jak dużo wypala.

5. Płeć męska, która w badaniach ukazała, iż ma istotne statystycznie znaczenie na występowanie istotnych zmian hemodynamicznie w GPZ i PTW.

6. Leczenie inwazyjne, które istotnie koreluje z wystąpieniem miażdżycy i nasileniem choroby wieńcowej.

7. Autorka wskazuje również na większą liczbę pacjentów, którzy mieli miażdżycę w poszczególnych tętnicach: GLTW, GPZ, GO, PTW oraz byli leczeni za pomocą CABG oraz fakt, że objętość środka kontrastowego, istotnie koreluje z wynikiem koronarografii.

Piśmiennictwo:

Opisany na 25 stronach pracy rozdział Piśmiennictwo zawiera odpowiednio dobranych i aktualnych 215 publikacji krajowych i zagranicznych.

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.

Niemniej jednak z obowiązku recenzenta pozwalam sobie na poniższe uwagi, jednocześnie sygnalizując występujące w pracy drobne błędy edytorskie (literówki):

- wszystkie obliczenia dokonano z użyciem środowiska do obliczeń statystycznych R w wersji 3.6.0 (2019-04-26). – w przypadku R używanie są specyficzne pakiety - dla każdej metody powinien być podany pakiet z którego korzystano.

- strona 45 - Wyniki badań. W rozdziale tym Autorka prezentuje wyniki procentowe w postaci „bar graph" *wykres słupkowy) – ryciny te poza zwiększeniem objętości pracy nie wnoszą niczego do kontekstu. Lepszą metodą mogłoby być zestawienie tabelaryczne.

- strona 49 - Tab. 3. Dane socjodemograficzne – podział osób badanych ze względu na wykształcenie miałby istotne znaczenie w przypadku pomiarów wykonywanych zaraz po ukończeniu kształcenia. W dzisiejszej dobie wykształcenie nie jest wyznacznikiem statusu społecznego i jakości życia.

- strona 63 - Tab. 6. Palenie tytoniu, przeżycie oraz rezultaty koronarografii a płeć pacjenta – w mojej opinii tabela jest źle skonstruowana – przeanalizowany powinien być również aspekt użycia właściwego testu statystycznego. Jeżeli Autorka porównuje koronarografię, płeć pacjenta i palenie papierosów, nie może oddzielać tych parametrów parami, tak jakby były to parametry od siebie niezależne.

- strona 66 - Tab. 7 - Testy post-hoc. Zależność pomiędzy płcią pacjenta a czasem palenia papierosów – wyniki zaprezentowane w tej tabeli, w odniesieniu do tematu pracy nie mają

sensu poznawczego – rodzi się natomiast pytanie, jeśli kobiety w jakiejś grupie wiekowej palą więcej niż mężczyźni – co za tym idzie?

- strona 69 - Tab. 10. Palenie tytoniu, przeżycie oraz rezultaty koronarografii, a wiek pacjenta – zastanawiającym pozostaje powód podziału wieku na dwie grupy tj. poniżej 60 lat i powyżej 60 lat?

- strona 109,111 - Tab. Nr 35,36 – Przeżywalność pacjentów w zależności od ich wieku w poszczególnych punktach czasowych okresu obserwacyjnego. Kolumna rok zawierająca przedziały: Pierwszy, Drugi, Trzeci, Czwarty, Piaty winna w uwagi na wyliczenia narastające, odnosić się nie do roku, lecz okresu obserwacyjnego w latach ujętego w przedziałach: 1 rok, 1-2 lata, 1-3 lata, 1-4 , 1-5 lat.

Uwagi redakcyjne:

- strona 7, wykaz skrótów: brak ujętych w wykazie skrótów: GPZ – gałąź przednia zstępująca oraz PTW – prawa tętnica wieńcowa,

- strona 43, 62 stwierdzenie zawarte w pracy „ilość wypalonych dziennie papierosów" wino się zastąpić się stwierdzeniem liczba dziennie wypalonych papierosów,

- strona 64, nie zrozumiały przypis pod tabelą nr 6 cyt. „Wartości procentowe odnoszą się tutaj do grupy pacjentów, od których uzyskano informację o recesywności prawej tętnicy wieńcowej. Również w pozostałych przypadkach, przy obliczaniu wartości procentowych pominięto, tam gdzie wystąpiły, braki danych".

- strona 25 - Klasyfikacja choroby niedokrwiennej, błędy w odmianie gramatycznej podziałów kwalifikacyjnych stabilnej choroby wieńcowej oraz ostrego zespołu wieńcowego"

- strona 28 – brak precyzji w cytowaniu autora „Choroba niedokrwienna serca występuje u kobiet około 10 lat później [Montalescot i Sechtem (red.) 2013: 11], co jest związane z ochronnym działaniem estrogenów".

- strona 38 – niepotrzebne powtórzenia cyt. „Zalecenia PTK (2018 r.) w I klasie wskazują, aby informować pacjentów poddawanych koronarografii informować przed planową procedurą o korzyściach, zagrożeniach, a także potencjalnych korzyściach terapeutycznych",

- strona 40 - w rozdziale 1.3.7 Środki kontrastowe, nie precyzyjne ujęcie tematu w zawartym sformułowaniu cyt. „ Środek kontrastowy to substancja, która wpływa na kontrast w obrazach uzyskanych dowolną metodą",

- strony 78-82, 87-88, 90-91, 92-93, 96-97. uwaga dotycząca strony edytorskiej tabel tj. tabele ujęte na kilku stronach, w celu lepszej czytelności oraz możliwości szybszej ich analizy, winny zawierać opisy poszczególnych kolumn w nagłówkach każdej ze stron,

- strona 95 błąd stylistyczny cyt. „Sposób leczenia pacjenta był w sposób statystycznie istotny (...)

- strona 98, błąd stylistyczny cyt, „Osoby charakteryzujące się tym, że wystąpiło u nich istotne zwężenie gałęzi przedniej zstępującej, były istotnie starsze od pozostałych pacjentów".

- strona 131, cyt. „Pacjenci niepalący mieli ponad czterokrotnie mniejszą szansę na zgon (...)" Przypuszczam, że Autorka miała na myśli nie „szansę na zgon", a ryzyko zgonu.

Z uwagi na podjęty ważki temat potwierdzający fakt, iż palenie papierosów od lat jest uznawane jako jeden z głównych czynników wielu chorób, w tym chorób sercowo-naczyniowych, autorka poszła krok dalej analizując wpływ statusu palacza m.in. na przeżywalność w 5-letniej obserwacji po wykonanym badaniu koronarograficznym. Stąd też uwzględniając wkład pracy związany przeprowadzeniem badań na 425 osobowej grupie badawczej, czas trwania badań, poszerzoną analizę dokumentacji oraz mnogości analiz statystycznych, przedstawiona do recenzji pracy Pani Marzeny Katarzyny Jakubek pn.**„ Analiza wybranych czynników związanych z wynikiem koronarografii oraz całkowitą śmiertelnością u 425 chorych w obserwacji odległej" pod kierownictwem naukowym Pana dr hab. n. med. Andrzeja Krupienicza**, mimo wyżej opisanych niedoskonałości w mojej ocenie spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki.

Wnoszę zatem do Wysokiej Rady wniosek o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie Pani Marzeny Katarzyny Jaciubek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

prof. nadzw. dr hab. med. Leszek Markuszewski