



Tel. (+48 85) 831 86 56

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. **BOŻENA SOBKOWICZ**

UNIwersYTET MEDYCZNY
w Białymstoku
KLINIKA KARDIOLOGII
15-276 Białystok, ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A
tel. 085 831 86 56

Białystok, 18.04.2021r.

Recenzja pracy doktorskiej lek. med. Magdaleny Plywaczewskiej pt.

„Walidacja laboratoryjnych parametrów funkcji nerek w ocenie rokowania pacjentów z ostrą zatorowością płucną”

Zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich to dwie postaci kliniczne żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Zatorowość płucną (PE) uznaje się za jedną z częstszych kardiologicznych przyczyn bezpośredniego zagrożenia życia. Może być śmiertelna w ostrej fazie lub prowadzić do przewlekłej ciężkiej choroby. Zatorowość płucna stanowi jedną z głównych przyczyn zachorowalności i hospitalizacji w oddziałach kardiologicznych w Polsce i w Europie.

Temat dotyczący funkcji nerek w ocenie rokowania pacjentów z ostrą zatorowością płucną jest obecnie w piśmiennictwie zagadnieniem stosunkowo mało poznanym, mimo że ostra zatorowość płucna jest chorobą, z którą na co dzień spotyka się lekarz praktyk. Dysfunkcja nerek definiowana przez szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR), wpływa na wyniki leczenia zatorowości płucnej. Możliwość przewidywania 30-dniowej, a także 6-miesięcznej śmiertelności u pacjentów z ostrą zatorowością płucną prowadzi do optymalizacji postępowania terapeutycznego.

Podjęty przez Doktorantkę temat walidacji laboratoryjnych parametrów funkcji nerek w ocenie rokowania pacjentów z ostrą zatorowością płucną stanowi interesujące i oryginalne podejście do problemu terapii chorych z takim rozpoznaniem. Chcę podkreślić, że temat wybrano bardzo trafnie, pragnąc zapłacić lukę w istniejącej wiedzy. Badanie dotyczy ważnego klinicznie zagadnienia, ponieważ zatorowość płucna według danych epidemiologicznych stanowi w krajach rozwiniętych trzecią najczęściej występującą chorobę sercowo-naczyniową zaraz po zawale mięśnia sercowego i udarze mózgu.

We wstępie swojej rozprawy doktorskiej lek. med. Magdalena Plywaczewska przedstawia definicję i patofizjologię ostrej zatorowości płucnej, epidemiologię, diagnostykę,

stratyfikację ryzyka oraz funkcję nerek w chorobach sercowo-naczyniowych. Opisuje wyczerpująco laboratoryjne metody oceny funkcji nerek oraz nowe biomarkery takie jak NGAL, nowe biomarkery czy cystatyna C. Ciekawy podrozdział dotyczy funkcji nerek w grupie pacjentów z zatorowością płucną.

Doktorantka wykazuje się szczególnie biegłą znajomością ostatnich standardów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Bardzo sprawnie porusza się wśród danych ze zgromadzonego piśmiennictwa.

Hipotezy badawcze są skonstruowane prawidłowo. Cele pracy sformułowane są jasno i klarownie, Doktorantka wyznaczyła sobie pięć szczegółowych celów. Nowością jest porównanie funkcji nerek wg dwóch wzorów: MDRD oraz Cockcrofta-Gaulta. Ta wiedza była dla nas dostępna dotychczas w innych populacjach, np. u chorych z niewydolnością serca czy cukrzycą. Sporo miejsca poświęcono opisowi metodyki badań. Rzetelna metodyka jest walorem omawianej pracy doktorskiej. Uważam, że bardzo słusznie posłużono się w metodyce dwoma wzorami określającymi funkcje nerek, wiadomo bowiem, że obecnie wzór MDRD jest bardzo popularny, otrzymywany automatycznie w wynikach laboratoryjnych obok stężenia kreatyniny. Wzór ten jednak wypada zbyt optymistycznie, zwłaszcza w populacji ludzi starych oraz z niską masą ciała.

Należy podkreślić w przypadku tej pracy doktorskiej znaczenie współpracy międzynarodowej, ponieważ analizowani pacjenci hospitalizowani byli w jednym z trzech współpracujących, referencyjnych europejskich ośrodków diagnostyki i leczenia zatorowości płucnej:

1. Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej, Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus, UCK Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego,
2. Respiratory Department and Medicine Department, Ramón y Cajal Hospital, IRYCIS and Alcalá de Henares University, Madryt, Hiszpania,
3. Clinic of Cardiology and Pneumology, Heart Center, Georg-August University of Göttingen, Göttingen, Niemcy.

Ośrodek, kierowany przez Pana Profesora Piotra Pruszczyka, z którego pochodzi promotor pracy Dr hab. n. med. Maciej Kostrubiec oraz Doktorantka to wiodąca placówka kliniczna i naukowa zajmująca się zatorowością płucną w skali nie tylko naszego kraju, ale także Europy. Między innymi świadczy o tym fakt, że Prof. Piotr Pruszczyk jest

współautorem Wytycznych ESC dotyczących diagnostyki i postępowania w ostrej zatorowości płucnej przygotowanych we współpracy z European Respiratory Society z roku 2019. Poza tym Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej od wielu lat zajmuje się tematem upośledzonej funkcji nerek u pacjentów z zatorowością płucną i ma w tej dziedzinie znaczące osiągnięcia naukowe.

Wartość rozprawy doktorskiej podnoszą prawidłowo zastosowane metody statystyczne. Doktorantka wykazała się też skrupulatnością w analizowaniu materiału badawczego. Do badania włączono imponującą liczbę 2274 pacjentów.

Rozprawa z pewnością wyczerpuje omawiany temat. Chcę podkreślić, że badanie wymagało dużego nakładu pracy. Uzyskane rezultaty badania są przystępnie i zwięźle przedstawione z pomocą 5 starannych, kolorowych rycin, ułatwiających interpretację wyników oraz 5 czytelnych tabel. W dyskusji Doktorantka umiejętnie konfrontuje uzyskane przez siebie rezultaty z danymi z literatury. Lek. med. Magdalena Plywaczewska analizuje kolejno wyniki na tle krajowego i zagranicznego piśmiennictwa. Wśród cytowanych prac są znakomite wysoko punktowane pozycje pochodzące z rodzimego ośrodka Doktorantki. Analiza uzyskanych wyników jest logiczna i przejrzysta. W dyskusji wykorzystano złożone z 84 pozycji, piśmiennictwo. Są to zarówno prace uznawane dziś za klasyczne, jak i z ostatnich lat, co dowodzi, że Doktorantka na bieżąco śledzi fachową literaturę.

Doktorantka wykazała się starannością w analizie wyników i wysnuwaniu wniosków. Najważniejszą kwestią było wykazanie w rzeczywistej populacji 2274 pacjentów, że współczynnik filtracji kłębuszkowej oceniany przy przyjęciu u pacjentów z ostrą zatorowością płucną zarówno według wzoru MDRD, jak i Cockcrofta-Gaulta jest istotnym predyktorem 30- i 180-dniowej śmiertelności.

Ponadto w grupie chorych w wieku co najmniej 65 lat GFR oszacowany za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta okazał się być lepszym wskaźnikiem 30-dniowej śmiertelności niż GFR obliczony metodą MDRD. I to są także nowe dane w stosunku do wcześniejszych badań prowadzonych w ośrodku. Doktorantka nie wykazała różnic w zastosowaniu wzoru Cockcrofta-Gaulta i formuły MDRD w ocenie prognostycznej ostrej zatorowości płucnej u pacjentów z masą ciała ≤ 60 kilogramów.

Co więcej, omawiana praca sugeruje, że upośledzona czynność nerek była istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia krwawienia w ciągu 30 dni od rozpoznania ostrej zatorowości płucnej. Doktorantka nie wykazała przewagi wzoru MDRD lub CG w wyodrębnieniu grupy z

większą częstością powikłań krwotocznych. Pamiętajmy przy tym, że znacznie upośledzona funkcja nerek w niektórych przypadkach wymusza na nas redukcję dawek leków przeciwkrzepliwych. Jest to trudna klinicznie sytuacja, w której należy ostrożnie wyważyć ryzyko związane z zakrzepicą, a z drugiej strony ryzyko poważnego krwawienia.

Co ciekawe, Autorka udowodniła, że uwzględnienie dysfunkcji nerek (eGFR <60 ml/min/1,73m² lub ml/min) niezależnie od metody szacowania, MDRD lub CG, poprawiało stratyfikację ryzyka opartą o skalę sPESI z podobną skutecznością.

Ostatecznie lek. med. Magdalena Pływaczewska wykazała, że wykorzystanie oceny dysfunkcji nerek definiowanej jako eGFR<60 ml/min/1,73m² (lub ml/min) może poprawić metodę oceny rokowania chorych z ostrą zatorowością płucną zgodną z wytycznymi ESC. Jest to ważne i przemyślane stwierdzenie.

Niewątpliwą zaletą pracy jest to, że Doktorantka uwzględniła dodatkowe zmienne kliniczne. Jest to źródło wiedzy nie tylko na zasadniczy temat, ale również na poboczne tematy takie jak współczesna diagnostyka i postępowanie w ostrej zatorowości płucnej. Rozpatrując atuty rozprawy, pragnę podkreślić, że do badania włączono ogromną grupę 2274 chorych, analizie poddano kilka parametrów określających funkcje nerek oraz przeprowadzono obserwację odległą. Warto podkreślić jest też to, że Doktorantce udało się ustalić pełną charakterystykę badanej grupy. Bardzo cenne informacje dotyczą populacji w podeszłym wieku. Ta stale rosnąca grupa jest trudna zarówno pod kątem diagnostycznym i leczniczym. Poza tym badanie odzwierciedla rzeczywistą populację pacjentów z ostrą zatorowością płucną.

Przy okazji pragnę zadać Doktorantce następujące pytania:

1. Czy można się pokusić o ocenę bezpieczeństwa poszczególnych rodzajów leków z grupy NOAC w omawianej populacji ?
2. W jakim czasie od wykonania tomografii komputerowej były pobierane próbki krwi wykorzystywane do oznaczenia kreatyniny i obliczenia eGFR, aby uniknąć potencjalnego wpływu kontrastu na ocenę czynności nerek?

Uważam, że praca może być inspiracją do prowadzenia dalszych badań nad kwestią oceny rokowania w tej, z jednej strony zagrożonej, z drugiej strony zróżnicowanej, grupie chorych.

Całość rozprawy kończy sześć jasnych, zwięzłych i wyważonych wniosków. Odpowiadają one celom pracy i znajdują odzwierciedlenie w uzyskanych wynikach.


Korzystne wrażenie na czytającym robi podrozdział pt. "Ograniczenia badania", gdzie Autorka uczciwie i samokrytycznie przedstawia ograniczenia pracy. Pracę czyta się z przyjemnością. Doktorantka dołożyła starań, aby graficzna i edytorska strona pracy była doskonała.

To bardzo ciekawe studium nie jest wolne od drobnych potknięć, takich jak błędy literowe, interpunkcyjne czy drobne potknięcia stylistyczne: literówka w tabeli 2, zamiast „choroba nowotworowa” napisano „choroba nowotoworowa”, brak kropek na końcu niektórych pozycji piśmiennictwa, na str. 14 w wersie 9 i 10 od góry brak przecinków. Ponadto proponuję konsekwentne stosowanie skrótu OZP zamiast pełnego brzmienia. Są to drobiazgi i mogą być łatwo skorygowane i w żadnym wypadku nie umniejszają wartości ocenianej pracy.

Podsumowując, praca lek. Magdaleny Pływaczewskiej stanowi wartościową rozprawę doktorską, którą charakteryzują: duże znaczenie kliniczne oraz dobry warsztat naukowy. Badanie zostało starannie zaprojektowane i przeprowadzone. Lekarka dowiodła umiejętności prowadzenia prac badawczych oraz rozwiązywania problemów naukowych. Biorąc pod uwagę walory naukowe rozprawy doktorskiej lek. med. Magdaleny Pływaczewskiej, mam nadzieję, że Autorka opublikuje uzyskane wyniki w odpowiedniej rangi czasopiśmie.

Kończąc moją ocenę pracy, stwierdzam, że temat rozprawy doktorskiej jest interesujący i ważny, szczególnie w aspekcie planowania działań mających na celu zwiększenie skuteczności leczenia pacjentów z ostrą zatorowością płucną. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. 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 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.).

Wnoszę więc do Rady Dyscyplin Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. med. Magdaleny Pływaczewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


7412400 Anna Tomaszuk-Kazberuk
7412400 Anna Tomaszuk-Kazberuk
15-546 Białystok ul. Zbożowa 27A
Prof. dr hab. n. med.
KARDIOLOG, internista

