



Gdański Uniwersytet Medyczny I Katedra i Klinika Kardiologii

kierownik kliniki: prof. dr hab. med. Marcin Gruchała
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
tel./fax (0 58) 346 12 01; tel. 349 25 00, 349 25 04 - sekretariat
e-mail: cardio1@gumed.edu.pl mgruch@gumed.edu.pl

Gdańsk 23.05.2017

Ocena rozprawy doktorskiej lek. med. Agaty Salskiej pt. „Wartość prognostyczna stężenia apelinu-36 u chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową”

Mimo istotnego wydłużenia przeciętnego trwania życia w Polsce wynikającego głównie z pozytywnych zmian w stylu życia Polek i Polaków jak i znaczącego postępu w zakresie leczenia i prewencji wtórnej schorzeń układu sercowo-naczyniowego, a zwłaszcza upowszechnienia inwazyjnego leczenia zawału serca, nadal pierwszą przyczyną zgonów pozostają choroby układu krążenia z chorobą wieńcową serca na czele. Dlatego za bardzo wartościowe uważam wszelkie badania, których celem jest poszukiwanie dalszych sposobów optymalizacji postępowania w ostrych zespołach wieńcowych (OZW) w szczególności w erze leczenia inwazyjnego zawału serca. Bardzo ważnym elementem strategii postępowania w OZW jest ocena ryzyka pacjentów zarówno pod kątem wczesnego zgonu i powikłań zawału jak i rokowania długoterminowego. Dobrze udokumentowanym jest fakt utrzymywania się relatywnie wysokiego ryzyka zgonu wśród chorych z sukcesem wypisanych ze szpitala po OZW w okresie co najmniej pierwszego roku. Stąd za bardzo cenne uważam podjęcie przez lek. Agatę Salską badań dotyczących tej problematyki, których wyniki zawarto w rozprawie doktorskiej pt. „Wartość prognostyczna stężenia apelinu-36 u chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową”, wykonanej pod kierunkiem Prof. Krzysztofa Chiżyńskiego w Klinice Intensywnej Terapii Kardiologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ośrodka o ogromnym doświadczeniu klinicznym i dorobku naukowym w zakresie leczenia pacjentów z OZW.

Praca jest obszerna, obejmuje 135 stron wydruku zawierającego 38 tabel oraz 33 ryciny i ma układ typowy dla rozpraw doktorskich; składa się ze wstępu wprowadzającego w problematykę pracy, sformułowania celu badań, opisu materiału i stosowanych metod,

przedstawienia wyników, dyskusji, wniosków, wykazu piśmiennictwa oraz syntetycznego streszczenia w języku polskim i angielskim. Na końcu rozprawy umieszczono wykaz w pełni wykorzystanego i właściwie przytoczonego piśmiennictwa. Znaczna część z 157 cytowanych prac została opublikowana w ostatnim pięcioleciu. Dodatkowo na końcu rozprawy umieszczono 9 tabel ze szczegółowymi wynikami nie umieszczonymi bezpośrednio w treści rozprawy.

Wstęp został poprzedzony wykazem skrótów używanych w tekście, co znacznie ułatwia lekturę rozprawy. We wstępie lek. Agata Salska przedstawia obszernie definicję, aktualny podział oraz epidemiologię i metody postępowania w ostrych zespołach wieńcowych. Szczegółowo omawia aktualny stan wiedzy na temat apeliny, będącej głównym przedmiotem podjętych przez Doktorantkę badań. W kolejnych podrozdziałach wstępu przedstawia: strukturę i ekspresję apeliny, receptor dla apeliny- APJ oraz efekty interakcji apelina- receptor APJ. Jednak najciekawsze informacje z punktu widzenia podjętych przez Doktorantkę badań zawierają podrozdziały dotyczące poznanych funkcji biologicznych apeliny, jej roli w układzie krążenia oraz wykazanych i potencjalnych związków z chorobami układu krążenia. Za bardzo cenną dla czytelnika uważam tabelę 3 podsumowującą dane dotyczące zmienności stężenia i efekty egzogenego podania apeliny w różnych stanach patofizjologicznych. Wstęp bardzo dobrze wprowadza czytelnika w problematykę rozprawy oraz uzasadnia sformułowane w kolejnym rozdziale cele podjętych badań. Być może mógłby on całkowicie pomijać ogólną wiedzę dotyczącą OZW i ograniczać się jedynie do podsumowania aktualnego stanu wiedzy na temat apeliny i jej związków z patofizjologią układu krążenia uzasadniających podjęte badania, co korzystnie wpłynęłoby na objętość rozprawy.

Doktorantka jako główny cel postawiła sobie ocenę wartości rokowniczej stężenia apeliny-36 w 1. i 5. dobie hospitalizacji u pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) leczonych pierwotną przezskórną angioplastyką wieńcową (pPCI). Dodatkowo sformułowano 6 zadań szczegółowych obejmujących ocenę zależności pomiędzy stężeniem apeliny-36 a występowaniem klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, obrazem tętnic wieńcowych w badaniu angiograficznym, występowaniem powikłań w trakcie hospitalizacji, ocenę korelacji stężenia apeliny-36 a stopniem pozawałowej dysfunkcji lewej komory, ocenę wartości prognostycznej apeliny -36 w przewidywaniu wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz oszacowania wartości prognostycznej

apelinu-36 na tle innych standardowo stosowanych markerów biochemicznych w badanej grupie pacjentów.

W rozdziale „Materiał i metody” Autorka starannie opisuje kryteria rekrutacji kolejnych 100 chorych obojga płci z rozpoznaniem STEMI leczonych w Klinice Intensywnej Terapii Kardiologicznej UM w Łodzi w latach 2014-2015. Podstawowymi kryteriami włączenia było zgodne z zaleceniami ESC rozpoznanie STEMI jako pierwszej w życiu manifestacji choroby wieńcowej oraz kwalifikacja pacjenta do leczenia inwazyjnego pPCI. Właściwie dobrane kryteria włączenia i wyłączenia z badania, umożliwiają poprawną interpretację uzyskanych wyników i w konsekwencji pozwalają na realizację postawionych celów badawczych. W dalszej części rozdziału Doktorantka dokładnie opisuje metodologię oceny klinicznej pacjentów, oceny elektrokardiologicznej, oceny angiograficznej stopnia zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych i skuteczności pPCI, oceny echokardiograficznej funkcji skurczowej lewej komory, metodykę wykonania badań biochemicznych w tym szczegółowo omawia metodologię pozyskania materiału i wykonania oznaczeń stężenia apelinu-36 metodą ELISA. W dalszej części rozdziału lek. Agata Salska definiuje przyjęte w pracy kryteria rozpoznania niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w okresie obserwacji wewnątrzszpitalnej i odległej (12-miesięcznej). W sposób w pełni wyczerpujący przedstawiono metody analizy statystycznej. Stosowane w pracy metody kliniczne, biochemiczne i statystyczne są nowoczesne i adekwatne dla rozwiązania będących przedmiotem niniejszej rozprawy problemów badawczych.

W kolejnej części pracy lek. Agata Salska prezentuje uzyskane wyniki w sposób uporządkowany i adekwatny do sformułowanych celów ilustrując je właściwie dobranymi tabelami i rycinami. Należy podkreślić staranność i przejrzystość tabel i rycin, które ułatwiają zapoznanie się czytającego rozprawę z najważniejszymi wynikami. Na wstępie Autorka przedstawiła charakterystykę badanej populacji. Należy podkreślić, iż odpowiada ona epidemiologicznemu obrazowi pacjentów z OZW w Polsce w odniesieniu do opublikowanych danych z Ogólnopolskiego Rejestru OZW. Także dane dotyczące czasu leczenia, śmiertelności wewnątrzszpitalnej i rocznej są zbieżne z danymi z wyżej wymienionego rejestru. Świadczy to, o prawidłowej kwalifikacji pacjentów do badania pod kątem reprezentatywności badanej grupy dla populacji Polskich pacjentów ze STEMI. Najciekawsze i najbardziej oryginalne wyniki zawiera część rozdziału poświęcona analizie wartości stężeń apelinu-36. Doktorantka prezentuje zmienność stężeń apelinu w czasie, ich zależność z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, obrazem angiograficznym tętnic wieńcowych,

parametrami funkcji skurczowej lewej komory, wynikami oznaczeń wybranych parametrów biochemicznych, przebiegiem klinicznym zawału w obserwacji wewnątrzszpitalnej i długoterminowej. Najbardziej wartościową w moim przekonaniu jest analiza porównująca wartość rokowniczą apeliny-36 z wartością rokowniczą innych czynników ryzyka wystąpienia zgonu lub innych zdarzeń sercowo-naczyniowych w badanej grupie z uwzględnieniem analizy wieloczynnikowej. Do oryginalnych i najistotniejszych obserwacji poczynionych przez Doktorantkę zaliczam:

1. Wykazanie istotnie niższych stężeń apeliny-36 w 1 dobie STEMI u chorych otyłych i z cukrzycą,
2. Wykazanie istotnego wzrostu stężenia apeliny między 1 a 5 dobą zawału,
3. Brak korelacji stężeń apeliny-36 z wartościami stężeń biochemicznych markerów o udokumentowanym znaczeniu rokowniczym takich jak: cTnT, CK-MB, CRP, eGFR, NT-proBNP,
4. Brak związku stężenia apeliny-36 z frakcją wyrzutową lewej komory i wskaźnikiem zaburzeń kurczliwości WMSI.

Dyskusja omawiająca wyniki jest bardzo rzeczowa, wnikliwa i krytyczna, oparta o aktualną literaturę. Została podzielona na kilka części koncentrujących się na kolejnych analizach związków stężenia apeliny-36 z parametrami biochemicznymi, klinicznymi i wynikami obserwacji odległej. Własne wyniki Doktorantka umiejętnie konfrontuje z wynikami opublikowanych badań dotyczących apeliny w różnych stanach klinicznych w szczególności w OZW komentując trafnie istniejące różnice. Bardzo ciekawą moim zdaniem część stanowi dyskusja wyników analizy znaczenia apeliny dla rokowania odległego u chorych z przebyłym zawałem serca oraz dyskusja wyników własnych Doktorantki analizy porównującej wartość rokowniczą apeliny-36 z wartością rokowniczą innych czynników ryzyka wystąpienia zgonu lub innych zdarzeń sercowo-naczyniowych w badanej grupie z uwzględnieniem analizy wieloczynnikowej. Należy zwrócić uwagę na krytycyzm Autorki wobec własnych wyników i świadomość ograniczeń przeprowadzonego badania co świadczy o jej dobrym przygotowaniu merytorycznym. Kolejny rozdział obejmuje podsumowanie wyników i wnioski sformułowane w oparciu o uzyskane wyniki. Wniosek główny w zasadzie nie potwierdza założonej hipotezy pierwotnej o znaczeniu apeliny u pacjentów ze STEMI:

„Stężenie apelinu-36 oznaczone w 1. Dobie STEMI, przy punkcie odcięcia <35 pg/ml jest markerem prognostycznym wystąpienia zgonu sercowo-naczyniowego i złożonego punktu końcowego (zgon sercowo-naczyniowy, ponowny zawał serca, konieczność nieplanowej rewaskularyzacji wieńcowej oraz udar mózgu) w okresie obserwacji odległej. Stężenie apelinu-36 traci właściwości czynnika rokowniczego w analizie wieloczynnikowej.”

Siedem kolejnych wniosków szczegółowych właściwie stanowi podsumowanie najważniejszych wyników, spośród których najbardziej istotne w mojej opinii wymieniałem powyżej.

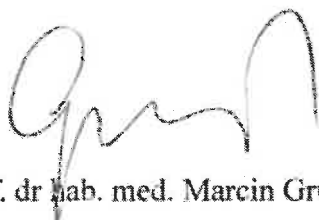
Z obowiązku recenzenta chciałbym jednak wskazać na pewne wątpliwości, które narodziły się podczas lektury przedstawionej do recenzji pracy:

1. Mam wątpliwości, czy zastosowany przez Autorkę sposób oceny miażdżycy tętnic wieńcowych w sposób adekwatny odzwierciedla stopień zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych. Podział wyłącznie na jedno- i wielonaczyniową chorobę wieńcową w oparciu o obecność istotnych hemodynamicznie zwężeń jest zbyt prosty i zgrubny dla potrzeb oceny korelacji ze stężeniem apelinu-36. Myślę, że zastosowanie bardziej precyzyjnego opisu zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych np. wskaźnika Gensiniego byłby bardziej adekwatny.

2. Zastosowanie wartości obwodu w pasie dla oceny obecności otyłości brzusznej a nie tylko BMI mogłoby wnieść dodatkowe informacje w ocenie znaczenia adipokiny, którą jest apelina. W szczególności w kontekście poczynionych obserwacji istotnie niższych stężeń apelinu-36 w 1 dobie STEMI u chorych otyłych i z cukrzycą. Ciekaw jestem opinii Doktorantki w tej kwestii.

Powyższe uwagi w żaden sposób nie umniejszają mojej zdecydowanej pozytywnej oceny przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej. Stanowią tylko wskazówkę do ewentualnego poszerzenia pracy o dodatkowe elementy. Przedstawiona do recenzji praca doktorska jest metodologicznie, merytorycznie i edytorsko całkowicie poprawna i nie zawiera istotnych mankamentów. Praca doktorska lek med. Agaty Salskiej stanowi wysoce oryginalne opracowanie i wnosi istotny wkład w rozwój wiedzy na temat znaczenia apelinu w ostrych zespołach wieńcowych leczonych zgodnie z obowiązującymi aktualnie zaleceniami. Przedstawiona do recenzji rozprawa dowodzi, że Doktorantka ma szeroką wiedzę kliniczną z zakresu choroby wieńcowej i OZW oraz jest dobrze przygotowana merytorycznie i metodologicznie do prowadzenia badań. Wykazała się umiejętnością samodzielnego

formułowania i rozwiązywania aktualnych problemów naukowych i klinicznych. Należy także podkreślić duże znaczenie poznawcze i kliniczne uzyskanych wyników. Mogą one mieć bardzo istotne znaczenie dla konstruowania kolejnych badań dotyczących znaczenia apelinu jako biomarkera ryzyka sercowo-naczyniowego. Jestem głęboko przekonany, że uzyskane wyniki mogą zostać opublikowane w postaci prac oryginalnych w renomowanych czasopismach międzynarodowych o wysokich współczynnikach oddziaływania. W moim głębokim przekonaniu praca lek. Agaty Salskiej spełnia wszelkie wymagania ustawowe stawiane rozprawom doktorskim. Wnoszę, zatem do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Agaty Salskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego i wyróżnienie rozprawy.



prof. dr hab. med. Marcin Gruchała

kierownik I Katedry i Kliniki Kardiologii GUMed