

prof. dr hab. n. med. Zenon Gawor

Łódź, 25.04.2017

Oddział Kardiologiczny

Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum

Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi

ul. Pabianicka 62

91-543 Łódź;

Akademia Humanistyczno-Ekonomiczna w Łodzi

Wydział Humanistyczny/kierunek pielęgniarstwo

ul. Sterlinga 26

90-212 Łódź

RECENZJA

***rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. med. AGATY SALSKIEJ pt.
„Wartość prognostyczna stężenia apelinu-36 u chorych z zawałem serca z uniesieniem
odcinka ST leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową”***

Rozprawa doktorska lek. med. Agaty Salskiej została opracowana w sposób bardzo staranny zarówno od strony edytorskiej jak i pod względem wartości naukowej.

Zawiera 144 strony maszynopisu.

Układ rozprawy jest typowy dla prac na stopień doktora nauk medycznych. Rozprawa składa się z 9 rozdziałów (wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, bibliografia) oraz ponadto zawiera 9 stronicowy aneks.

Bibliografia obejmuje 157 pozycji piśmiennictwa.

Badania, będące podstawą rozprawy doktorskiej, zostały prawidłowo zaprojektowane i przeprowadzone. Przedstawiono odpowiednie sprawozdanie wyników badań oraz ich analizę.

Celem głównym rozprawy doktorskiej lek. med. Agaty Salskiej była ocena znaczenia rokowniczego badań stężenia apelinu-36 we krwi żyłnej wykonywanych w pierwszej i piątej dobie hospitalizacji u pacjentów z zawałem serca typu STEMI leczonych przezskórną angioplastyką wieńcową.

Problematyka badawcza, związana z poszukiwaniem nowych a jednocześnie lepszych wskaźników poprawiających diagnostykę a także określających ryzyko zgonu i powikłań oraz mających znaczenie rokownicze, jest w kardiologii bardzo istotna, również w ostrych zespołach wieńcowych.

Przykładowo, ilościowe skale ryzyka zdarzeń klinicznych GRACE oraz ryzyka krwawień CRUSADE są bardzo pomocne w praktyce kardiologicznej przy podejmowaniu kluczowych decyzji terapeutycznych we wczesnych okresach postępowania w ostrych zespołach wieńcowych typu NSTEMI. Ocena ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w różnych typach ostrych zespołów wieńcowych jest uwzględniana przez kardiologów także w późniejszych okresach choroby w celu wyboru optymalnych metod leczenia farmakologicznego lub inwazyjnego.

Pojęcie czynnika ryzyka w kardiologii ma już swoją długą historię. Wprowadzone zostało w 1961 roku przez W.B. Kannela w związku z badaniem The Framingham Study. Definicja czynnika ryzyka jest dość blisko pojęć czynnika prognozy oraz czynnika rokowania.

Znalezienie parametrów, które mogą posłużyć w sposób optymalny do określenia ryzyka wystąpienia zawału serca i jego rozpoznania oraz do oceny prognozy czy rokowania w bliższych i dalszych okresach choroby było i jest celem wielu badań naukowych. To ważna aktualnie dziedzina badawcza w kardiologii.

Należy mieć nadzieję, że poszukiwanie optymalnych czynników ryzyka wystąpienia i niekorzystnego przebiegu choroby wieńcowej czy zawału serca oraz coraz lepszych wskaźników rokowniczych zbliży nas w najbliższej przyszłości do odkrycia rzeczywistego czynnika etiologicznego miażdżycowej choroby tętnic a także bezpośrednich przyczyn destabilizacji blaszki miażdżycowej.

Rozprawa doktorska lek. med. Agaty Salskiej wpisuje w sposób istotny się w ten bardzo ważny trend badawczy współczesnej kardiologii.

Obok wyżej opisanego głównego celu badawczego, Doktorantka przedstawiła sześć zadań badawczych, określonych mianem jako „cele szczegółowe”. Dotyczyły one takich ciekawych problemów, jak ocena zależności między stężeniem we krwi żyłnej apelin-36 u chorych ze STEMI a występowaniem klasycznych czynników ryzyka, obrazem angiografii tętnic wieńcowych i echokardiografii oraz zachowaniem się innych oznaczeń biochemicznych. Do podstawowych celów szczegółowych, korelujących z celem głównym, należało określenie charakteru związków między stężeniem apelin-36 we krwi żyłnej u pacjentów ze STEMI, badanej w pierwszej i piątej dobie hospitalizacji a występowaniem powikłań w okresie szpitalnym oraz w ciągu 12 miesięcy po wypisie ze szpitala.

Opracowane statystycznie i wszechstronnie przeanalizowane przez Doktorantkę wyniki badań dają możliwość obserwacji rysujących się wielu innych, niż podjętych w założeniach rozprawy, ciekawych wątków badawczych. Jest to niewątpliwa zaleta tej bardzo interesującej pracy badawczej.

Przykładem może być pytanie o możliwość ustalenia przyczyn braku zwiększenia stężeń apeliny-36 między pierwszą i piątą dobą u 16 pacjentów ze STEMI (u 14 stwierdzono spadek stężenia, u 2 brak zmiany stężenia) przy dominującej tendencji wzrostowej, którą zaobserwowano aż u 78 chorych. Czy powodów należy poszukiwać w ramach stosowanych metod postępowania lekarskiego czy też uzależniać od statusu biologicznego pacjenta?.

Przedstawione przez Doktorantkę w tym fragmencie wyników badań dane liczbowe wymagają prawdopodobnie korekty autorskiej. Wartość liczbową wynikającą z zsumowania ilości pacjentów ze wzrostem wartości apeliny-36 (78), spadkiem (14) i jego brakiem (2) wynosi jedynie 94, co przy 100 badanych osobach nie osiągnie podanych wartości 100,0% (strona 60). Przy tak ogromnej skali przedstawionych wyników badań ta drobna uwaga jest nieistotna.

Interesującym problemem jest też pytanie o indywidualny przebieg kliniczny, wczesny i późny, choroby właśnie u tych 16 pacjentów. Bowiem globalna, statystyczna analiza wyników wykazała, że istotnie mniejszy przyrost wartości stężeń apeliny-36 między pierwszą i piątą dobą stwierdzono u pacjentów, u których wystąpiło nagłe zatrzymanie krążenia przy przyjęciu lub w trakcie hospitalizacji.

Wydaje mi się, że mogą to być ciekawe problemy do rozwiązania w przyszłej pracy naukowej Doktorantki.

Badania zostały przeprowadzone u 100 pacjentów, hospitalizowanych z powodu zawału serca z uniesieniem odcinka ST w Klinice Intensywnej Terapii Kardiologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w latach 2014-2015. Kwalifikacja do badań odbywała się po zastosowaniu odpowiednich kryteriów włączenia oraz wyłączenia. Podstawowym kryterium włączenia było wykonanie zabiegu przezskórnej angioplastyki wieńcowej.

Protokół badań ma akceptację Komisji Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Oznaczenia stężenia apeliny-36 w osoczu krwi żyłnej wykonano przy przyjęciu w pierwszej oraz w piątej dobie hospitalizacji.

Ocena przebiegu klinicznego w okresie hospitalizacji uwzględniła wystąpienie zgonu z przyczyn sercowych, świeżego udaru mózgu, zaburzeń rytmu i przewodnictwa, nagłego zatrzymania krążenia, zapalenia płuc oraz przedłużonej hospitalizacji powyżej 5 dni.

Obok tego Doktorantka określiła u badanych pacjentów obecność klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, czasy od początku dolegliwości zawałowych do momentu wykonania koronarografii, podstawowe elementy z 12 odprowadzeniowego zapisu EKG, echokardiografii oraz koronarografii i angioplastyki wieńcowej. Analiza objęła też wybrane badania laboratoryjne, takie jak : morfologia krwi obwodowej, glikemia, lipidogram osocza, GFR, CRP, troponina T oraz NT-proBNP.

Prospektywna obserwacja pacjentów w okresie następnych 12 miesięcy po przebytej hospitalizacji ,opierająca się na ankietach telefonicznych, skupiała się na uzyskaniu odpowiedzi na pytania ,czy w tym czasie wykonano rewaskularyzację wieńcową oraz czy odbyła się hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych lub wystąpił zawał serca, udar mózgu i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Analizy statystyczne zostały przeprowadzone w sposób optymalny.

Wyniki badań po opracowaniu statystycznym zostały przedstawione w 38 tabelach i na 33 rycinach oraz ponadto w 9 tabelach , zamieszczonych jako załączniki w aneksie rozprawy. Pierwsza część tego rozdziału obejmuje charakterystykę demograficzną pacjentów i występujących u nich klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz wybranych parametrów EKG, echokardiografii, koronarografii, PCI i badań laboratoryjnych. Zwraca uwagę wysoki procent czynnych palaczy wśród pacjentów ze STEMI (64%).O nieskuteczności programów uświadamiania prozdrowotnego świadczy również fakt, że tylko 58% badanych pacjentów trafiło do pracowni angiograficznej przed upływem 6 godzin od początku dolegliwości zawałowych.

Wysoka wartość średniej (16,89 mg/l) i odchylenia standardowego (35,36 mg/l) przy stosunkowo niskiej wartości mediany (3,60 mg/l) wyników białka C-reaktywnego przemawia prawdopodobnie za obecnością wysokich jednostkowych wyników tego wskaźnika stanu zapalnego u niektórych pacjentów z zawałem serca. Świadczy o tym też wysoka wartość górnego kwartyła CRP na poziomie 10,30mg/l.

Jednocześnie dość interesująca jest niezbyt wysoka mediana wartości LDL- cholesterolu u pacjentów ze STEMI – 3,50 mmol/l (co odpowiada 135,3mg%) oraz dolnego kwartyła – 2,50mmol/l (96,7mg%). Świadczy to o tym ,że połowa pacjentów ze STEMI ma wyniki bardzo zbliżone do 115mg% lub niższe ,która to wartość wg ESC jest uznawana za graniczną dla hipercholesterolemii. W przyszłych badaniach Doktorantki przydałyby się analizy odnoszące się do rodzaju metod terapii farmakologicznej stosowanej wcześniej u badanych pacjentów, w tym terapii statynami oraz jej wpływu na wyniki stężeń apelin-36.

W drugiej części tego rozdziału Doktorantka przedstawia analizy statystyczne oznaczeń stężenia apelinu-36 w pierwszej i piątej dobie hospitalizacji oraz relacje z przebiegiem klinicznym i wynikami innych ocenianych parametrów.

Wyższe wartości mediany stężeń apelinu-36 obserwowano w pierwszej dobie hospitalizacji statystycznie częściej u pacjentów z otyłością a niższe u pacjentów z cukrzycą. U palaczy tytoniu stwierdzono wyższą medianę przyrostu stężeń apelinu-36 między 1 i 5 dobą hospitalizacji.

Doktorantka wykazała pewne istotne korelacje między wynikami stężeń apelinu-36 we krwi a wynikami niektórych badań laboratoryjnych (stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL, liczba płytek krwi). Zaznaczyły się też nieistotne statystycznie trendy związków z oznaczeniami troponiny oraz NT-proBNP.

Bardzo istotnym ustaleniem Doktorantki jest potwierdzenie, że wynik badania apelinu-36 poniżej 40,0 pg/ml z pierwszej doby zawału serca może przepowiadać zagrożenie napadem migotania przedsionków.

Kolejnym istotnym elementem rozprawy doktorskiej lek. med. Agaty Salskiej jest wykazanie, że pacjenci ze STEMI, u których wystąpił zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, ponowny zawał serca, udar mózgu lub konieczność hospitalizacji mają niższe wartości stężeń apelinu-36 w pierwszej dobie hospitalizacji. Wartość na poziomie odcięcia 35pg/ml przepowiadać może wystąpienie złożonego punktu końcowego.

Doktorantka jednak wykazała, że w analizie wieloczynnikowej poziom apelinu-36 w pierwszej i piątej dobie zawału serca nie odgrywa roli niezależnego czynnika ryzyka ani wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych ani złożonego punktu końcowego.

Wnioski rozprawy doktorskiej lek. med. Agaty Salskiej opierają się na jednym wniosku głównym oraz siedmiu szczegółowych.

Mają one istotną wartość naukową. Niektóre wnioski potwierdzają pewne zależności. Należy do nich stwierdzenie o przydatności wykrycia niskich poziomów stężenia apelinu-36 u pacjentów ze STEMI w pierwszej dobie hospitalizacji w prognozowaniu złożonego punktu końcowego oraz migotania przedsionków. Do nich zaliczyć należy też wnioski potwierdzające niższe stężenia apelinu-36 u pacjentów z cukrzycą i wyższe z otyłością, dominujący wzrost u znakomitej większości pacjentów między pierwszą i piątą dobą zawału serca oraz dodatnią korelację z wartościami cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL. Konieczność korekty autorskiej pierwszego wniosku szczegółowego omówiono w Doktorantką w związku z oczywistą pomyłką drukarską.

Obok nich są wnioski niepotwierdzające istnienie pewnych zależności, które Doktorantka w swoich założeniach podjęła oraz statystycznie sprawdziła. Należą do nich wnioski o braku statystycznych korelacji między wartościami stężeń apelinu-36 a wynikami frakcji wyrzutowej lewej komory, troponiny, GFR czy NT-proBNP. One również są bardzo ważne. W nauce należy cenić prace z wnioskami potwierdzającymi jak i wykluczającymi wstępne założenia badawcze.

Doktorantka zwraca uwagę w podrozdziale oznaczonym jako 5.7, w ramach dyskusji, na ograniczenia przeprowadzonych badań. Podkreśla stosunkowo niską liczebność grupy, która według mnie, jednak jak na standardy rozprawy doktorskiej, wcale nie jest mała. Oczywiście każde zwiększenie liczebności grup ma ważne statystyczne znaczenie lecz czynnik finansowy, powiązany z potencjalnym wzrostem kosztów wykonania oznaczeń laboratoryjnych, odgrywa też w tym wypadku istotną rolę.

Doktorantka odnosi się też do braku grup porównawczych (kontrolnych), które mogłyby składać się z osób zdrowych czy obejmujących inne postacie choroby niedokrwiennej serca. Wydaje mi się, że w ten sposób rysuje przyszłe pole badawcze dla swojej dalszej pracy naukowej. Ciekawych wątków badawczych w dziedzinie, którą podjęła, może być bardzo dużo.


Rozprawa doktorska lek. med. Agaty Salskiej stanowi oryginalne i samodzielne rozwiązanie problemu naukowego.

Doktorantka postawiła odpowiednie założenia i cele badawcze oraz prawidłowo przygotowała metodykę rozprawy a także bardzo dobrze opracowała jej wyniki z przedstawieniem oryginalnych, zasadnych i istotnych naukowo wniosków.

Poziom rozprawy doktorskiej świadczy o bardzo dobrej ogólnej wiedzy Doktorantki w zakresie kardiologii. Świadczy o tym również ciekawe opracowanie takich rozdziałów, jak wstęp a w szczególności dyskusja, oparta na szerokiej i stosunkowo aktualnej bibliografii. Z powyższych powodów rozprawa doktorska lek. med. Agaty Salskiej jest wartościowym opracowaniem naukowym.

Bardzo pozytywna recenzja 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” upoważnia mnie do zwrócenia się do Pani Dziekan i Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskami::

- a/ o przyjęcie pracy jako podstawy do ubiegania się o stopień naukowy doktora nauk medycznych*
- b/ o dopuszczenie lek. med. Agaty Salskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego*
- c/ o uznanie rozprawy jako wyróżniającej się.*


prof. dr hab. n. med. ZENON GAWOR
KARDIOLOG
specjalista chorób wewnętrznych
Łódź, ul. Piotrkowska 193 m.10