



UCZELNIA MEDYCZNA
im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Pałac Lubomirskich
00-136 Warszawa, Plac Żelaznej Bramy 10
tel. sekr. (+48) 22 703 43 86

REKTOR: *prof. dr hab. n.med. Krzysztof J. Filipiak, FESC*

prof. dr hab. n. med. dr h.c. Krzysztof J. Filipiak, FESC
Instytut Nauk Klinicznych UM MSC
Warszawa

Warszawa, 10 kwietnia 2024 roku

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Ewy Sienkiewicz

Rozprawa doktorska lek. Ewy Sienkiewicz p.t. **„Ocena czynników rokowniczych u pacjentów poddawanych koronarografii z jednoczasową angiografią tętnic nerkowych w 10-letniej obserwacji”** zrealizowana została pod kierunkiem prof. UWM dra hab. med. Adama Kerna, uznanego kardiologa inwazyjnego, a sam Promotor z tą właśnie Doktorantką ma dorobek naukowy w postaci publikacji indeksowanych w PubMed MEDLINE, które ukazywały się w ostatniej dekadzie na łamach takich pism jak: *Eur J Clin Invest, Postępy Kardiologii Interwencyjnej, Kardiol Pol, J Pers Med*. Do lektury dysertacji doktorskiej przystąpiłem zatem z przeświadczeniem, że Doktorantka ma już ugruntowany warsztat naukowy i publikacyjny i przeświadczenie to nie uległo rewizji.

Układ rozprawy doktorskiej jest typowy dla monografii naukowych – raportu badania, praca liczy 93 strony, składa się z: wykazu skrótów, streszczenia w dwóch językach, wprowadzenia, celów pracy, metodyki, wyników, ich omówienia, wniosków, dodatkowych spisów tabel, rycin i załączników. Od strony edytorskiej jest bardzo starannie przygotowana i opracowana. Nieliczne drobne literówki (np. EMPEROR-Reduced w spisie treści) nie umniejszą tej mojej oceny. Piśmiennictwo obejmuje 94 pozycje, głównie anglojęzyczne, jest dobrze dobrane i aktualne.

Recenzowana praca doktorska jest w istocie raportem końcowym badania KORONEF – jednośrodkowego, prospektywnego, obserwacyjnego i opisowego. Celem pracy była ocena czynników ryzyka pacjentów poddawanych koronarografii z jednoczesną angiografią tętnic nerkowych w bardzo długiej, rzadkiej dla tego typu

rejestrów 10-letniej perspektywie (zgoda komisji bioetycznej pochodzi sprzed dekady). To swoiste „zdjęcie” grupy pacjentów, wykonane w populacji 492 osób w okresie jednego półrocza i dalej obserwowanych przez 10 lat. Jak na owe czasy, pacjenci byli optymalnie leczeni (ASA 90%, leki blokujące układ R-A-A 91%, bet-blokada 93%, statyna 94%), realizując strategię farmakologiczną 2ABS (Aspirin/ACE-inhibitor/Beta-blocker/Statin) charakterystyczną dla pacjentów z podejrzeniem zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych, kierowanych na koronarografię.

Niewątpliwie zaletą pracy jest jednocześnie wykonanie u tych pacjentów angiografii tętnic nerkowych. Podobne prace na świecie dały podstawę do rozwoju dziedziny z pogranicza – kardionefrologii, uważnego poszukiwania obecności zmian miażdżycowych nie tylko w jednym łóżysku naczyniowym, były też wyrazem wychodzenia poza sferę „koronocentryzmu” przez polskich, bardzo ambitnych kardiologów inwazyjnych.

W rejestrze KORONEF zwężenie tętnicy nerkowej co najmniej 50%, stwierdzono u ponad 7% badanych. Były to osoby znacznie częściej z towarzyszącą cukrzycą, 4-krotnie częściej po przebytych udarach mózgu, ponad 3-krotnie częściej obciążone przewlekłą chorobą nerek, 14-krotnie częściej w grupie tej znajdowali się chorzy dializowani. Co więcej, w tej podgrupie pacjentów „kardionefrologicznych” koronarografia częściej wykonywana była z powodu ostrego zespołu wieńcowego, znacznie częściej stwierdzano chorobę wielonaczyniową, 2-krotnie częściej – zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej. Ostatecznie, częściej rewaskularyzowano tych chorych. Po okresie dekady, nie żył już prawie co trzeci z tych pacjentów.

W przeprowadzonej analizie wieloczynnikowej modelem regresji Coxa, Doktorantka poszukiwała niezależnych zmiennych związanych z większym ryzykiem zgonu z dowolnej przyczyny. Predyktorami zgonu okazały się w całej populacji badanej takie zmienne jak:

- podeszły wiek
- cukrzyca
- przebyty zawał serca
- obecna przewlekła choroba nerek

Chroniły przed tym zdarzeniem: niestabilna dławica piersiowa oraz frakcja wyrzucania lewej komory >60%. Nieco inaczej wyglądało to jednak wśród pacjentów „kardionefrologicznych”. Gdy podzielono chorych na tych ze zwężeniem tętnicy nerkowej <50%, predyktorami zgonu był – podobnie – podeszły wiek, cukrzyca,

przewlekła choroba nerek, uszkodzenie funkcji skurczowej serca. W populacji „kardionefrologicznej” zmienną prognostyczną ponad 5-krotnie zwiększającą ryzyko zgonu była dyslipidemia.

Spośród wyników pracy, najwyżej oceniam z punktu widzenia recenzji osiągnięcia doktoranckiego:

- Oszacowanie odsetka osób z istotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicy nerkowej wśród polskich pacjentów kierowanych do koronarografii (7%)
- Wskazanie na bardzo wysoki odsetek zgonów (30%!) całej ocenianej populacji kierowanej do koronarografii w średnio 10-letniej perspektywie czasowej
- Zaskakującą poniekąd informację, że jedyną istotnie statystycznie zmienną (predyktorem zgonu) w podgrupie pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej okazała się dyslipidemia.

Cele badania sprecyzowano jasno w pięciu punktach na str. 29. Wszystkie one zostały zrealizowane. Materiał przedstawiono prawidłowo, do analizy danych zastosowano poprawne metody statystyczne. Wnioski końcowe sformułowane na str. 80, odpowiadają one postawionym celom badawczym.

Mam następujące pytania do Doktorantki po lekturze pracy:

1. Za niezwykle ważny uważam wniosek o wyjątkowej roli dyslipidemie w podgrupie pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej jako jedynego istotnie statystycznie predyktora zgonu po 10 latach; jak dokładnie definiowana była zmienna „dyslipidemie” w tej grupie? Odpowiedź na to pytanie jest ważna w kontekście zaplanowania skutecznej interwencji lipidowej w tej podgrupie pacjentów
2. W przedstawionym modelu statystycznym zmienna „dyslipidemia” analizowana była jedynie w zakresie jest obecności lub braku; czy podjęto próbę rozbicia tej zmiennej na frakcje lipidowe (supra-median/infra-median) czy też analizy jako zmiennej ciągłej – zdaję sobie sprawę, że być może analizowana podgrupa chorych była za mała, ale zachęcałbym do takiej próby, skoro to jedyna zmienna istotna statystycznie w przyjętym modelu

3. Analizując najciekawszy – moim zdaniem – model wieloczynnikowy opisany w podrozdziale 4.5.3., widzę, że oprócz dyslipidemii, na pograniczu istotności statystycznej znalazło się również wszczepienie 2 stentów typu BMS – starego typu, poprosiłbym o komentarz tej obserwacji.
4. Jak w praktyce realizowanej przez 10 lat obserwacji bardzo dużej grupy osób weryfikowano wystąpienie/niewystąpienie zgonu – bazą PESEL? Innymi równoległymi metodami? Czy zdarzyły się przypadki nie uzyskania informacji o statusie pacjenta – zgubienia pacjenta w obserwacji odległej?

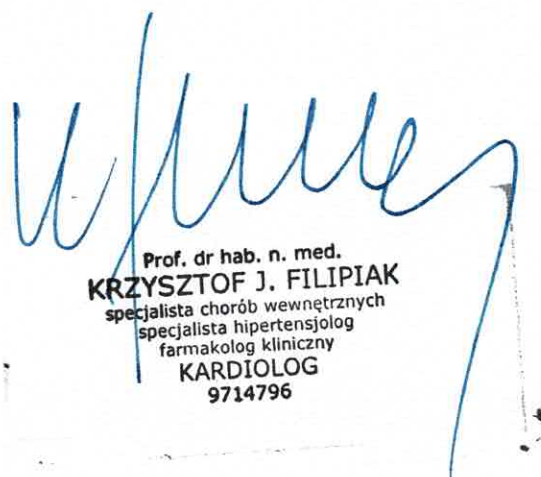
Wysoko oceniam przeprowadzone badania, ciekawe obserwacje z tak długo trwającej prospektywnej oceny chorych (np. fakt decydującego znaczenia przewlekłej choroby nerek dla przeżycia – niezależnie czy towarzyszy mu, czy nie towarzyszy – zwężenie tętnicy nerkowej – por. ryc. 4.20-4.22). Omówienie wyników badania i dojrzała dyskusja na str. 72-79 bardzo dobrze identyfikują mocne i słabe strony badania. Mimo, że badanie odzwierciedla już nieco przeszły stan zarówno stosowanej farmakoterapii (stary lek – kłopidogrel), jak i metod kardiologii inwazyjnej w tej populacji chorych (np. przewaga stentów BMS nad DES w populacji leczonej w 2009 roku), sądzę, że rozprawa doktorska – raport badania KORONEF powinno być wyróżnione z uwagi na:

- Unikatowość tego rejestru na tle polskich rejestrów pacjentów poddawanych koronarografii
- Bardzo długi okres obserwacji (10 lat) dość dużej kohorty pacjentów
- Niezwykle interesujące wnioski, które wymieniłem powyżej w recenzji, w swojej zmodyfikowanej, trzypunktowej wersji
- Dostarczenie nowych danych epidemiologicznych w ważnej grupie pacjentów kardionefrologicznych, z potencjalnymi implikacjami co do postępowania w tej grupie chorych

Wnoszę zatem o **wyróżnienie rozprawy, jako uzasadnienie podając powyższe punkty**. Podsumowując moją ocenę przedstawionej do recenzji rozprawy, stwierdzam we wniosku końcowym, że rozprawa doktorska lek. Ewy Sienkiewicz p.t. **„Ocena czynników rokowniczych u pacjentów poddawanych koronarografii z jednoczasową angiografią tętnic nerkowych w 10-letniej obserwacji”** stanowi

rzetelne, ważne i sumiennie przeprowadzone badanie o bardzo dużym nakładzie pracy, a zatem składam przed Wysoką Radą Naukową Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie, która zaprosiła mnie do recenzji oświadczenie, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku (prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, Dz.U. z 30 sierpnia 2018 r. poz. 1668), wraz z późn. zm. i obwieszczeniami w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy.

prof. dr hab. med. dr h.c. Krzysztof J. Filipiak, FESC



Prof. dr hab. n. med.
KRZYSZTOF J. FILIPIAK
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista hipertensjolog
farmakolog kliniczny
KARDIOLOG
9714796