

Prof. dr hab. n.med. Hanna Bachórzewska-Gajewska

Białystok 4.06.2024

Klinika Kardiologii Inwazyjnej i Chorób Wewnętrznych z

OIOK i Pracownią Hemodynamiczną

Uniwersytecki Szpital Kliniczny

15-276 Białystok

Ul. M. Skłodowskiej – Curie 24 A

Recenzja rozprawy doktorskiej

Ewy Sienkiewicz

**OCENA CZYNNIKÓW ROKOWNICZYCH
U PACJENTÓW PODDAWANYCH KORONAROGRAFII
Z JEDNOCZASOWĄ ANGIOGRAFIĄ TĘTNIC NERKOWYCH
W 10-LETNIEJ OBSERWACJI**

WYDZIAŁ LEKARSKI

DZIEDZINA NAUK MEDYCZNYCH I NAUK O ZDROWIU

DYSCYPLINA NAUKI MEDYCZNE

Przedstawiona do recenzji rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne przygotowana została przez lekarzkę Ewę Sienkiewicz w formie manuskryptu. Promotorem rozprawy jest dr hab. Adam Kern profesor Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie.

Choroby sercowo-naczyniowe pozostają główną przyczyną zgonów w Europie i na świecie, z chorobą wieńcową jako najczęstszym schorzeniem. Miażdżycę tętnic wieńcowych często współlistnieje z

miażdżycowymi zmianami w innych dużych naczyniach, w tym tętnicach nerkowych, co obserwuje się u około 7-13% pacjentów. Zwężenie tętnic nerkowych stwierdza się u około 10% chorych z niewydolnością nerek, 11% pacjentów dializowanych oraz 2% osób z nadciśnieniem tętniczym. Choć zwężenia miażdżycowe w różnych obszarach unaczynienia nie są bezpośrednio powiązane przyczynowo, to wspólne dla nich są czynniki ryzyka, takie jak wiek, płeć, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia i cukrzyca. Rokowanie pacjentów zależy od lokalizacji blaszki miażdżycowej, zaawansowania zmian oraz dostępnych opcji terapeutycznych. Biorąc pod uwagę, że zmiany miażdżycowe mogą obejmować kilka układów naczyniowych, temat rozprawy doktorskiej jest szczególnie istotny. Analiza pacjentów poddanych angiografii tętnic wieńcowych z jednoczesną oceną tętnic nerkowych jest w pełni uzasadniona, gdyż może dostarczyć cennych informacji diagnostycznych i prognostycznych.

Rozprawa liczy 92 strony i ma klasyczną strukturę, typową dla prac doktorskich. Składa się ze szczegółowego spisu treści, wykazu skrótów, streszczeń w języku polskim i angielskim, wstępu, materiału i metod, celu pracy, wyników, ich omówienia i dyskusji oraz wniosków. Praca zawiera 22 ryciny i 23 tabele, które klarownie ilustrują uzyskane wyniki, oraz 94 pozycje piśmiennictwa.

We wstępie, po krótkim omówieniu epidemiologii chorób sercowo-naczyniowych o etiologii miażdżycowej, autorka zwięźle przedstawia patofizjologię procesu miażdżycowego, ilustrując to dwoma rycinami ukazującymi powstawanie zmian miażdżycowych. Następnie omawia klasyfikację, diagnostykę oraz leczenie choroby wieńcowej w sposób dydaktyczny. Kolejna część wstępu jest poświęcona miażdżycy tętnic nerkowych, obejmując jej objawy, diagnostykę i leczenie. Wstęp stanowi solidne wprowadzenie do dalszych części rozprawy, bazując na szerokiej literaturze, wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz informacjach podręcznikowych.

Kolejna część rozprawy to przedstawienie celów pracy. Cel główny to ocena czynników rokowniczych u pacjentów poddawanych koronarografii z jednoczesną angiografią tętnic nerkowych w 10-letniej obserwacji. Cele szczegółowe pracy to:

1. Charakterystyka populacji poddawanej koronarografii uwzględniająca czynniki ryzyka oraz stosowaną farmakoterapię.
2. Ocena częstości występowania zwężeń w tętnicach nerkowych w badanej populacji.
3. Porównanie analizowanej populacji w zależności od obecności istotnego zwężenia w tętnicach nerkowych.
4. Analiza rokowania pacjentów w 10-letniej obserwacji.
5. Identyfikacja czynników wpływających na rokowanie u pacjentów ze zwężeniem w tętnicach nerkowych vs. bez zwężenia w tętnicach nerkowych.

Cel pracy wynika z tytułu rozprawy, przedstawiony jest w sposób jasny i czytelny.

W rozdziale "Materiał i metody" doktorantka przedstawia badanie KORONEF, które stanowiło podstawę niniejszej rozprawy doktorskiej. Badanie miało charakter prospektywny, obserwacyjny, jednośrodkowy z oceną rokowania w 10-letniej obserwacji. Na badanie uzyskano zgodę komisji bioetycznej, co zostało załączone jako Załącznik nr 1.

Pierwszy etap badania przeprowadzono od 11 czerwca 2019 do 1 grudnia 2019, włączając 492 kolejnych pacjentów, którym wykonano koronarografię z jednoczasową angiografią tętnic nerkowych. Najczęstszym wskazaniem do koronarografii była planowa diagnostyka choroby wieńcowej, rzadziej ostre zespoły wieńcowe, a najrzadziej inne wskazania. Opis technicznych aspektów badania angiograficznego, takich jak rodzaj cewnika czy ilość kontrastu, mógłby zostać pominięty. Istotną informacją jest fakt, że 90% badań wykonano z nakłucia tętnicy udowej, co wiązało się ze zwiększoną liczbą miejscowych powikłań, ale jednocześnie ułatwiało zakontrastowanie tętnic nerkowych.

Rekrutacja pacjentów odbyła się przed 10 laty, dlatego podział niewydolności serca oraz ocena i nomenklatura echokardiograficzna zostały przedstawione zgodnie z obowiązującymi wówczas wytycznymi. Większość implantowanych stentów była metalowa, a możliwości wyboru leku przeciwplatekowego były ograniczone. Postęp w diagnostyce, technikach zabiegowych oraz farmakoterapii na przestrzeni 10-letniej obserwacji wpływa na rokowanie pacjentów.

W badanej grupie pacjentów poddanych koronarografii, u 128 (26%) pacjentów nie stwierdzono istotnych angiograficznie zmian w tętnicach wieńcowych. Choroba wieńcowa trójnaczyiniowa została zdiagnozowana u 86 pacjentów (23,4%), choroba dwunaczyiniowa u 37,6%, a jednonaczyiniowa u 38,1%. Istotne zwężenia w tętnicach nerkowych ($\geq 50\%$) zidentyfikowano u 35 pacjentów (7,1%). W analizie uwzględniono dane demograficzne, czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz zastosowane leczenie farmakologiczne, zachowawcze i interwencyjne, zarówno w grupie pacjentów z istotnym zwężeniem tętnic nerkowych, jak i bez takiego zwężenia.

Po 10 latach dokonano oceny punktów końcowych, w tym odsetka zgonów, zawałów serca, udarów mózgu, przeprowadzonych zabiegów PCI, CABG oraz implantacji kardiowertera-defibrylatora. Dane o zdarzeniach niepożądanych uzyskano na podstawie wywiadów telefonicznych, a informacje o zgonach pochodziły z Głównego Urzędu Statystycznego.

Metody statystyczne zastosowane w pracy są adekwatne i starannie dobrane do charakteru danych. Analizy statystyczne obejmowały zarówno testy parametryczne, jak i nieparametryczne, co pozwoliło na dokładne zrozumienie rozkładu zmiennych i właściwe zastosowanie modeli regresji. Wykorzystano modele regresji Coxa do analizy przeżycia, co jest odpowiednią metodą w badaniach o długoterminowej obserwacji pacjentów. Wyniki analiz statystycznych zostały przedstawione w sposób klarowny, co dodatkowo podkreśla rzetelność przeprowadzonego badania.

Doktorantka dokonała szczegółowej charakterystyki całej populacji pacjentów poddawanych koronarografii w okresie badania, uwzględniając dane demograficzne, choroby współistniejące oraz czynniki ryzyka. Populację podzielono na dwie grupy: pacjentów bez zwężenia oraz pacjentów ze zwężeniem $\geq 50\%$ w tętnicach nerkowych. U pacjentów z istotnym zwężeniem w tętnicach nerkowych częściej stwierdzano cukrzycę (40% vs. 24,9%, $p = 0,049$), przebyty udar mózgu (22,9% vs. 5,3%, $p < 0,001$), przewlekłą chorobę nerek (28,6% vs. 8,3%, $p < 0,001$) oraz przewlekłą chorobę nerek leczoną hemodializami (5,7% vs. 0,4%, $p = 0,027$). W grupie pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej częściej wykonywano koronarografię z powodu ostrego zespołu wieńcowego (48,6% vs. 36,9%, $p = 0,016$). Częściej stwierdzano chorobę trójnaczyńniową (22,9% vs 12,3%, $p = 0,009$) oraz zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej (8,6% vs 4,2%, $p = 0,009$). Chorzy ci także istotnie częściej byli poddawani PCI (57,6% vs. 45,2%, $p = 0,023$) oraz CABG (24,2% vs 19,3%, $p = 0,023$). Leczenie farmakologiczne było zgodne z aktualnymi wówczas standardami.

Mediana okresu obserwacji wynosiła 10,2 lat (min. 5,9 lat; max. 10,3 lat). W całej populacji zgon z jakiegokolwiek przyczyny stwierdzono u 29,9% pacjentów, zawał serca u 11,8%, a udar mózgu u 4,9%. Nie stwierdzono istotnej różnicy w zgonach pomiędzy grupą pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej a grupą bez zwężenia, podobnie jak nie wykazano różnicy w częstości zawałów serca, udarów, CABG i PCI.

W całej badanej grupie pacjenci w starszym wieku mieli istotnie gorsze rokowanie: wiek powyżej 65 lat wiązał się z blisko 3.5 krotnie gorszym rokowaniem (współczynnik ryzyka równy 3,35 (95% CI 1,69 - 6,61, $p < 0,0001$). Ponad dwukrotnie gorsze rokowanie obserwowano także u pacjentów z wywiadem przebytego zawału serca oraz udaru mózgu. Przeżycie poprawiały: brak cukrzycy (współczynnik ryzyka równym 0,63), brak przewlekłej choroby nerek (współczynnik ryzyk równym 0,45), niestabilna dławica piersiowa (współczynnik ryzyka równy 0,37) oraz frakcja wyrzutowa lewej komory powyżej 60% (współczynnik ryzyka równy 0,43).

Następnie doktorantka analizowała czynniki wpływające na częstość zgonów w populacji pacjentów ze zwężeniem w tętnicach nerkowych $< 50\%$. W wieloczynnikowym modelu regresji Coxa, istotnymi statystycznie czynnikami okazały się wiek 65-75 lat (współczynnik ryzyka równy 2,21) oraz wiek powyżej 75 lat (współczynnik ryzyka równy 5,99). Rokowanie poprawiały: brak cukrzycy (współczynnik ryzyka równy 0,64), brak przewlekłej choroby nerek (współczynnik ryzyka równy 0,57) oraz frakcja wyrzutowa lewej komory powyżej 60% (współczynnik ryzyka równy 0,34). W populacji pacjentów ze zwężeniem w tętnicach nerkowych $\geq 50\%$, istotnym statystycznie czynnikiem wpływającym na przeżycie była tylko dyslipidemia (współczynnik ryzyka równy 5,52).

Omówienie wyników i dyskusja przeprowadzone przez doktorantkę są zgodne z ogólnie przyjętymi standardami dla tego typu rozpraw. Autorka starannie analizuje swoje dane, zestawiając je z wynikami innych badaczy i poprawnie interpretując rozbieżności.

Na podstawie uzyskanych wyników doktorantka sformułowała następujące wnioski:

1. Pacjenci poddawani koronarografii to najczęściej mężczyźni po 60. roku życia z licznymi chorobami współistniejącymi, takimi jak nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, cukrzyca, przebyty zawał serca oraz otyłość.
2. Pomimo pełnej farmakoterapii stosowanej zgodnie z aktualnymi wytycznymi, odsetek zdarzeń niepożądanych, takich jak zawał, udar mózgu i zgon, był relatywnie wysoki, co potwierdza gorsze rokowanie u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi.
3. W badanej populacji częstość występowania istotnego angiograficznie zwężenia w tętnicach nerkowych ($\geq 50\%$) wynosiła 7,1%.
4. W grupie pacjentów z istotnym zwężeniem w tętnicach nerkowych częściej występowały kobiety, pacjenci byli w starszym wieku, a także częściej stwierdzano u nich cukrzycę, przebyty udar mózgu oraz przewlekłą chorobę nerek, w tym leczoną hemodializami. W tej grupie pacjentów częściej wykonywano koronarografię z powodu ostrego zespołu wieńcowego, dominowała choroba dwunaczyniowa, częściej stwierdzano chorobę trójnaczyniową oraz zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej. Chorzy ci także istotnie częściej byli poddawani PCI oraz CABG.
5. W 10-letniej obserwacji odsetek zgonów z jakiegokolwiek przyczyny wynosił 29,9% i nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy pacjentami z istotnym i bez istotnego zwężenia w tętnicach nerkowych.
6. W populacji ogólnej, istotnymi czynnikami predykcyjnymi zgonu były wiek 65-75 lat, wiek powyżej 75 lat, brak cukrzycy, brak przewlekłej choroby nerek oraz frakcja wyrzutowa lewej komory powyżej 60%. Z kolei u pacjentów z istotnym zwężeniem tętnicy nerkowej jedynym istotnym statystycznie czynnikiem predykcyjnym była dyslipidemia.

Doktorantka przeprowadziła dogłębną analizę danych, stosując odpowiednie metody statystyczne, co zapewniło wiarygodność i precyzję wyników. Praca wnosi cenny wkład w zrozumienie czynników wpływających na rokowanie pacjentów poddawanych koronarografii z jednoczesną oceną tętnic nerkowych. Wyniki mają istotne znaczenie kliniczne i mogą przyczynić się do poprawy strategii leczenia pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi. Praca właściwie nie ma istotnych ograniczeń, a uwagi mają charakter marginalny. Zwraca uwagę wysoki odsetek brakujących danych z oceny CCS i NYHA. W tytułach należy unikać skrótów typu CCS. Drobnym mankamentem, często powtarzającym się w tego typu pracach, jest powielanie tych samych wyników zarówno w tekście, jak i w tabelach. Można to łatwo skorygować przy publikacji danych. Drobne błędy interpunkcyjne, takie jak brak przecinków przed zdaniami podrzędnymi imiesłowowymi w zdaniach złożonych, są nieliczne.

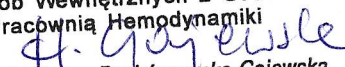
Chciałbym zadać doktorantce kilka dodatkowych pytań:

1. U jakiego odsetka badanych udało się uzyskać dane z GUS, a u jakiego poprzez wywiady telefoniczne?
2. Czy macie Państwo dane dotyczące odsetka pacjentów z nieistotnymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach nerkowych? Czy nie interesujące byłoby przeanalizowanie pacjentów z tej grupy?

- 3 Jak interpretować dane wskazujące na dobre rokowanie pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową?
4. Czy leki podane przy przyjęciu do szpitala to te, które zostały zaordynowane po przyjęciu pacjenta, a nie te, które pacjent przyjmował wcześniej?

Reasumując rozprawa dowodzi umiejętności prowadzenia prac badawczych oraz rozwiązywania problemów naukowych przez Doktorantkę oraz spełnia ustawowe wymogi stawiane przed dysertacjami na stopień doktora nauk medycznych określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn.zm.) oraz art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U z 2018 r. poz. 1669 z późn.zm.).

Zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warmińsko-Mazurskiego Uniwersytetu Medycznego w Olsztynie o dopuszczenie lek. Ewy Sienkiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Wnioskuje również o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Z-ca Kierownika
Kliniki Kardiologii Inwazyjnej,
Chorób Wewnętrznych z OIOK
i Pracownią Hemodynamiki

prof. dr hab. Nanna Bachórzewska-Gajewska