

## O C E N A

### **rozprawy doktorskiej lekarza medycyny Joanny Stanisz-Kempy pod tytułem „Proadrenomedulina i wskaźniki elektrokardiograficzne u chorych z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory poddawanych pomostowaniu aortalno-wieńcowemu”**

Interwencyjne leczenie reperfuzyjne jest najbardziej spektakularnym sukcesem kardiologii, a być może najbardziej spektakularnym populacyjnym sukcesem w ogóle w medycynie w ostatnim czasie. Większość badań jest oczywiście poświęconych metodzie częściej stosowanej, a więc przezskórnym interwencjom na naczyniach wieńcowych, znacznie mniej pomostowaniu aortalno-wieńcowemu (CABG). Badania dotyczą przede wszystkim leczenia reperfuzyjnego w ostrych zespołach wieńcowych, znacznie rzadziej w innych formach choroby wieńcowej (CAD). Przyjęło się ponadto powszechnie, co jest nadmiernym uproszczeniem, że do pomostowania aortalno-wieńcowego kierowani są pacjenci zdyskwalifikowani z leczenia przezskórnego. W tym kontekście bardzo ciekawie jawi się ocena wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w okresie okołoperacyjnym i w obserwacji odległej u chorych z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) poddawanych pomostowaniu aortalno-wieńcowemu. Problemem otwartym pozostaje dobór odpowiedniego markera dla oceny tego ryzyka. Autorka jako czynniki predykcyjne około- i pooperacyjnego rokowania w chorobie wieńcowej wybrała zarówno bardziej tradycyjne czynniki stratyfikacyjne - wskaźniki elektrokardiograficzne, jak i nowe, potencjalne markery chorób układu sercowo-naczyniowego, do jakich należy proadrenomodulina (proADM).

Tak więc temat dysertacji wybrany przez lek. med. Joannę Stanisz-Kempę jawi się jako aktualny, zarówno z praktycznego, jak i poznawczego punktu widzenia.

Praca doktorska ma układ klasyczny, z proporcjonalnie rozbudowanymi, w stosunku do innych rozdziałów „Wynikami” - zamieszczonymi na 50 stronach. „Wstęp” obejmuje 11 stron, „Założenia i cele pracy” zamieszczone są na 1 stronie, „Materiał i metody” z analizą statystyczną - na 12 stronach, „Dyskusja” - na 18 stronach, „Wnioski” - na 1 stronie oraz streszczenie pracy w języku polskim i angielskim - każde na 2 stronach. Całość pracy

uzupełnia 3 – stronicowy wykaz skrótów stosowanych w tekście, 6 – stronicowy spis tabel i rycin, 3 - stronicowy spis treści oraz 1-stronicowe podziękowania.

Bibliografia zamieszczona jest na 17 stronach i zawiera 174 pozycje, w przeważającej części angielskojęzyczne, odpowiednio dobrane do tekstu pracy. Doktorantka przyjęła w pracy praktycznie już zawsze w obecnej chwili stosowany układ piśmiennictwa - zgodny z kolejnością cytowania w tekście. Piśmiennictwo jest przygotowane bardzo starannie pod względem redakcyjnym. Dla uzyskania perfekcji redakcyjnej przyjąłbym jedynie wariant umieszczania w każdej z pozycji piśmiennictwa tylko trzech pierwszych autorów, obejmując pozostałych łącznie stwierdzeniem „i wsp.” lub „et al.”

Łącznie praca ma objętość 127 stron. Jest bardzo bogato ilustrowana 26 czytelnymi rycinami oraz 54 starannie przygotowanymi tabelami, odpowiednio zamieszczonymi niemal w całości (umknęła jedynie tabela 45) w tekście pracy.

„Wstęp” składa się z trzech części: krótkiego rysu historycznego dotyczącego pomostowania aortalno-wieńcowego, obszernego opisu proadrenomeduliny i adrenomeduliny oraz zasad i potrzeby zastosowania parametrów czasowej i częstotliwościowej analizy zmienności rytmu serca. Szczególnie ważny w rozdziale wstępnym jest szczegółowy opis wielofunkcyjnego hormonu peptydowego – adrcnomcduliny (proadrcnomcduliny). W rozdziale w sposób precyzyjny opisane są: budowa, metabolizmu i biologiczna aktywność tych związków, a także działanie na nerki i równowagę wodno-elektrolitową, układ immunologiczny oraz funkcja hormonu w cukrzycy, nadciśnieniu tętniczym, stabilnej chorobie wieńcowej i zawale serca oraz niewydolności serca. Tę część rozdziału kończy bardzo ważne stwierdzenie, będące jednocześnie mottem dysertacji (cytując Autorkę) „*Do tej pory brak danych literaturowych na temat znaczenia proadrenomeduliny, jako markera powikłań około- i pozabiegowych CABG, u chorych bez dysfunkcji skurczowej lewej komory przed zabiegiem*”.

Rozdział wstępny jest konsekwentnie napisany pod kątem głównych zagadnień stanowiących *sedno* pracy doktorskiej i świadczy on o szerokiej wiedzy Doktorantki.

„Założenia i cele pracy” sformułowane są w czterech, nie budzących wątpliwości, zgodnych z tytułem dysertacji, rozbudowanych punktach, z czego pierwszy należałoby uznać za cel główny, a pozostałe – za cele uszczegółowiające i poszerzające zakres pracy.

Rozdział „Materiał i metody” rozpoczyna szczegółowa charakterystyka badanej grupy, która jest w pełni miarodajna dla polskiej populacji. Do badania włączono 93 pacjentów i tak,

jak na ogół jest w badaniach w chorobie wieńcowej istotnie przeważali mężczyźni. Warto podkreślić, że w dobie kardiologii interwencyjnej taka liczebność grupy badanej ze stabilną chorobą wieńcową, zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory ( $\geq 50\%$ ) zakwalifikowana do pomostowania aortalno-wieńcowego, jest znacząca. Homogenność grupy gwarantują precyzyjne kryteria włączenia i wyłączenia z badania. Podkreślić też należy liczne szczegółowe punkty końcowe przyjęte w programie.

Schemat badania obejmował: szczegółowe badanie przedmiotowe i podmiotowe, pobranie krwi na badania laboratoryjne, w tym oznaczenie stężenia proadrenomeduliny, 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera z oceną czasową i częstotliwościową parametrów zmienności rytmu serca i badanie echokardiograficzne. W pracy użyto skali Euroscore jako wskaźnika służącego do szacowania predykcji wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Pacjenci oceniani byli ponownie, w mniejszej grupie (58 osób), po 8 tygodniach od zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego.

Analiza statystyczna danych jest bardzo wszechstronna, a zastosowane metody odpowiadają potrzebom pracy i są miarodajne dla oceny badanych zmiennych. Ocena statystyczna nie budzi żadnych zastrzeżeń.

Rozdział zatytułowany „Wyniki” rozpoczyna ocena otrzymanych wyników badania pod względem rozkładu analizowanych parametrów. To w recenzowanych przeze mnie pracach doktorskich rzadki wariant rozpoczęcia tego rozdziału, ale bardzo praktyczny. Następnym tego bowiem jest stwierdzenie, że jedynie odchylenie standardowe czasów trwania wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego (SDNN) oraz pasmo bardzo niskich częstotliwości (VLF) nie odbiega istotnie od rozkładu normalnego. Kolejnym krokiem była natomiast ocena zmiennych ilorazowych analizowanych w okresie przed i po operacyjnym u wszystkich badanych.

Program badawczy ma charakter wielowątkowy. Autorka uzyskała w nim szereg interesujących i oryginalnych wyników, z których najważniejsze to:

- niewystępowanie korelacji pomiędzy wiekiem a proADM, SDNN, odchyleniem standardowym średnich wartości odstępów RR rytmu zatokowego (SDANN), pierwiastkiem kwadratowym średniej z sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR rytmu zatokowego (rMSSD), odsetkiem odstępów RR różniących się o ponad 50 ms od poprzedzających (PNN50), całkowitą mocą widma (CMW), pasmem najniższych częstotliwości (ULF), VLF, pasmem niskich częstotliwości (LF) oraz pasmem wysokich częstotliwości (HF);

- brak różnic pomiędzy kobietami i mężczyznami pod względem: proADM, SDANN, rMSSD, PNN50, CMW, ULF oraz HF; ale występowanie istotnie wyższych wartości VLF i LF u mężczyzn (SDNN – wartości graniczne);
- brak różnic pomiędzy osobami z cukrzycą i bez cukrzycy pod względem: proADM, rMSSD, PNN50, CMW, ULF oraz HF; ale istotnie wyższe wartości SDNN, SDANN, CMW, VLF i LF u osób bez cukrzycy;
- brak różnic pomiędzy pacjentami z jedno/dwunaczyniową CAD i pacjentami z chorobą trójnaczyniową/zajęciem pnia lewej tętnicy wieńcowej pod względem: SDNN, SDANN, rMSSD, PNN50, CMW, ULF, VLF, LF oraz HF (proADM – wartości graniczne);
- brak różnic pomiędzy pacjentami niepalącymi i palącymi (obecnie/w przeszłości), a także pomiędzy osobami z indeksem masy ciała (BMI) w normie i osobami z nadwagą/otyłością, pod względem analizowanych parametrów;
- brak istotnych różnic między pacjentami z rytmem zatokowym i pacjentami z migotaniem przedsionków (AF) pod względem proADM;
- wystąpienie zdarzeń niepożądanych, takich jak: konieczność zastosowania amin presyjnych w okresie okołoperacyjnym, wystąpienie pierwszego w życiu napadu AF, spadek LVEF  $\geq 10$  pkt %, złożone zdarzenia niepożądane; ale nie występowanie: zgonów, nagłego zatrzymania krążenia, zawałów serca, niewydolności serca;
- brak wpływu: wieku, nikotynizmu, cukrzycy, nadwagi/otyłości, stopnia zaawansowania choroby wieńcowej, na obniżenie LVEF po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego;
- wykazanie proADM jako dobrego markera spadku LVEF po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego;
- stwierdzenie wyższe wartości: SDNN, CMW, ULF oraz VLF, u osób bez obniżonej LVEF;
- brak istotnego związku pomiędzy wystąpieniem pierwszego w życiu AF a: wiekiem, nikotynizmem, cukrzycą, nadwagą/otyłością, zaawansowaniem choroby wieńcowej; żaden z analizowanych parametrów nie różnicował chorych z pierwszym napadem AF;
- brak istotnego związku pomiędzy koniecznością zastosowania amin katecholowych w trakcie hospitalizacji a: wiekiem, nikotynizmem, cukrzycą, nadwagą/otyłością, zaawansowaniem choroby wieńcowej; wyższe rMSSD, HF oraz troponina po zabiegu zwiększały prawdopodobieństwo zastosowania amin katecholowych;

- wykazanie proADM jako dobrego markera wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego;
- brak istotnego związku pomiędzy jakimkolwiek zdarzeniem niepożądanym a: wiekiem, nikotynizmem, masą ciała, zaawansowaniem choroby wieńcowej; obecność cukrzycy, wyższe rMMSD, HF oraz troponina po zabiegu zwiększała prawdopodobieństwo wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego;
- stwierdzenie, że mediana stężenia proADM jest najniższa u osób, u których nie wystąpiło zdarzenie niepożądane i rośnie wraz z liczbą zdarzeń, które wystąpiły;
- stwierdzenie w okresie obserwacji odległej 6 zdarzeń niepożądanych, które stanowiły jedynie ponowne hospitalizacje (z różnych przyczyn);
- brak związku pomiędzy wiekiem, nikotynizmem, cukrzycą, masą ciała, zaawansowaniem choroby wieńcowej a ponowną hospitalizacją; żaden z analizowanych parametrów nie różnicował chorych pod względem ponownych hospitalizacji;
- stwierdzenie istotnie niższych wartości SDNN, SDANN, CMW, ULF, VLF oraz LF, jak również stężenie proADM, po CABG w stosunku do wartości sprzed operacji.

Na podkreślenie zasługuje także przejrzystość wyników zarówno graficzna, jak i tekstowa, co ułatwia czytającemu śledzenie wyników.

„Dyskusja” jest przeprowadzona przez Doktorantkę w sposób dojrzały, z krytyczną konfrontacją uzyskanych wyników własnych z wynikami badań opisanych w aktualnej literaturze światowej. Omówienie wyników jest precyzyjne, i co warto podkreślić, obejmuje jedynie zagadnienia stanowiące *meritum* pracy.

Nie byłoby jednak błędem i nie umniejszyć wynikom pracy, gdyby ten rozdział zwięźlił podrozdział „Ograniczenia pracy”, tym bardziej, że Autorka wspomina o nich. Przede wszystkim chodzi o małe liczbowo grupy przy niektórych analizach oraz różnicę pomiędzy grupą włączoną i ocenianą podczas obserwacji odległej. Warto też byłoby wspomnieć o zdarzeniach niepożądanych – były względnie nieliczne i wystąpiły raczej te o charakterze „miękkim”.

Podkreślić jednak należy przede wszystkim oryginalność pracy, a także skrupulatność oceny diagnostycznej i rokowniczej oraz dobór grupy badanej – pacjenci po CABG są aktualnie rzadko badani i trudniejsi (z wielu powodów) do prowadzenia i oceny w obserwacji odległej.

„Wnioski” są precyzyjne, ujęte w czterech punktach, wynikają jednoznacznie z uzyskanych wyników i odpowiadają dokładnie postawionym głównym celom i tytułowi pracy.

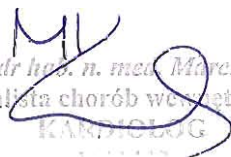
Praca napisana jest bardzo starannie, z dużą dokładnością i ładnym językiem polskim, praktycznie nie zawiera literówek. Bardzo drobne niedoskonałości redakcyjne nie obniżają w niczym wysokiej wartości merytorycznej pracy.

Mogę bez wątpliwości stwierdzić, że powierzona mi do oceny dysertacja lekarza medycyny Joanny Staniszk-Kempy spełnia warunki stawiane rozprawom na stopień naukowy doktora nauk medycznych:

- stanowi samodzielne, autorskie rozwiązanie aktualnego problemu badawczego,
- ma dużą wartość poznawczą i dużą wartość praktyczną,
- dowodzi dobrej znajomości omawianej przez Doktorantkę dziedziny.

Pragnę, przeto przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Wydziału Nauk o Zdrowiu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach wniosek o dopuszczenie lekarza medycyny Joanny Staniszk-Kempy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Warszawa, dnia 23.09.2018 r.

  
Prof. dr hab. n. med. Marek Kuch  
specjalista chorób wewnętrznych  
KARDIOLOG