Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Mizia-Stec
Kierownik I Katedry i Kliniki Kardiologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
ul. Ziołowa 47, 40-635 Katowice
tel. +48 (32) 359 88 90; 1klinkard@sum.edu.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. Agnieszka Żygadło

Temat rozprawy: „Wpływ przewlekłej obturacyjnej choroby płuc na rezultaty leczenia wewnątrzszpitalnego oraz wyniki odległe pacjentów z zawałem mięśnia sercowego NSTEMI oraz STEMI poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej"

W społeczeństwie, w którym żyjemy wzrasta liczna osób w wieku podeszłym, a tym samym liczba chorych z wielochorobowością. Stale utrzymujący się wysoki odsetek palących papierosy jest jednym z głównych czynników ryzyka miażdżycy i jej powikłań, a z drugiej strony kluczowym czynnikiem patogenetycznym przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP). Współwystępowanie patologii układu sercowo-naczyniowego i oddechowego jest bardzo istotnym problemem klinicznym u naszych chorych.

Temat wpływu POCHP na rezultaty współczesnego leczenia NSTEMI i STEMI przy pomocy pierwotnej angioplastyki wieńcowej podjęto w przestawionej mi do recenzji dysertacji lek.med. **Agnieszki Żygadło.** Praca ma istotne wartości poznawcze - w formie zaplanowanego, przemyślanego projektu badawczego analizuje istotny w praktyce problem jakim jest znaczenie POCHP dla przebiegu ostrego zawału serca (AMI). Walorami pracy, które warto na wstępie podkreślić, jest obserwacja 12-miesięczna chorych z AMI z weryfikacją obecności obturacji w badaniu spirometrycznym u wszystkich chorych, bez względu na wcześniejszy wywiad POCHP.

Dysertacja przygotowana jest zgodnie z wymogami stawianymi tego rodzaju pracom - zawarta jest na 165 stronach – układ pracy jest typowy, praca zawiera: **Wstęp, Cele Pracy, Materiał i metodyka badania, Wyniki, Dyskusja, Wnioski, Streszczenia** w języku polskim i angielskim, **Piśmiennictwo**. Pracę uzupełniają Tabele, Spis rycin oraz Załączniki. Materiał zamieszczony w dysertacji jest bardzo szczegółowo opisany / udokumentowany – stąd objętość pracy. Redakcyjny podział pracy na rozdziały i ich wzajemne proporcje nie budzą zastrzeżeń.

Wstęp pracy uwzględnia trzy tematy wiodące: POCHP, chorobę niedokrwienną serca oraz problem wielochorobowości w POCHP.

Fragment wstępu dotyczący POCH – jest dobrze przygotowanym streszczeniem, przydatnym dla kardiologa, który na co dzień musi często podejmować decyzje pulmonologiczne. Wielochorobowość w POCHP to kolejna bardzo dobrze napisana część pracy udokumentowana licznym piśmiennictwem.

Ciekawy omawiany problem to znaczenie procesów zapalnych oraz hipoksji w patogenezie POCHP i choroby niedokrwiennej serca. Warte uwagi są także dane na temat większego uszkodzenia zawałowego, poreperfuzyjnego u chorych z POCHP w związku z przewlekłym procesem zapalnym, nasilonym katabolizmem i stresem oksydacyjnym oraz większą aktywnością metaloproteinaz w tej populacji.

Autorka wyznaczyła następujący cel główny pracy: ocena wpływu POCHP na wyniki leczenia chorych z zawałem serca typu NSTEMI i STEMI leczonych pierwotną angioplastyką naczyń wieńcowych. Praca zawiera także szereg celów szczegółowych, w tym ocena zasadności wykonywania przesiewowej spirometrii u chorych wysokiego ryzyka, porównanie wydolności fizycznej, funkcji komory lewej, jakości życia oraz stopnia nasilenia duszności w grupie chorych z POCHP i bez choroby płuc.

Do badań Doktorantka włączyła łącznie 108 kolejnych dorosłych pacjentów z NSTEMI lub STEMI leczonych przy pomocy pierwotnej angioplastyki wieńcowej. Analizowała fazę szpitalną oraz przeprowadzała kontrolę ambulatoryjną po 12 miesiącach – niestety w wizycie kontrolnej wzięło udział jedynie 71 chorych. Kryteria włączenia i wyłączenia były proste ...

Metodyka pracy dostosowana była do realizacji celów szczegółowych – po 12 miesiącach wykonywane były badania spirometryczne, echokardiograficzne z oceną globalnego odkształcenia podłużnego komory lewej, wypełniano kwestionariusze oceny jakości życia i nasilenia objawów.

Analiza statystyczna została przeprowadzona prawidłowo z uwzględnieniem liczebności grup badanych.

Wyniki pracy przedstawiono w sposób przejrzysty, usystematyzowany z wykorzystaniem aż 35 tabel oraz 68 rycin, co stanowi bardzo dobrą dokumentację przeprowadzonego badania.

Na wstępie Wyników Doktorantka zamieszcza charakterystykę kliniczną grup badanych. Ostatecznie 13 (18.3%) chorych spełniało kryteria rozpoznania POCHP. Wśród tej grupy było 10 chorych z wcześniej rozpoznaną POCHP i 3 chorych, u których stwierdzono obturację w spirometrii wykonanej po roku od AMI. Trudno jednoznacznie na tej podstawie ocenić, czy ten odsetek chorych (ok. 20%) odzwierciedla problem POCHP w populacji ze świeżym zawałem serca. Należy podkreślić, że pacjenci ze stwierdzoną obturacją należeli głównie do kategorii GOLD1, czyli stopień upośledzenia FEV1 był u nich niewielki (FEV1>80%). Jaki jest odsetek powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z bardziej zaawansowaną postacią POCHP, na ile przewlekła hipoksemia modyfikuje przebieg miażdżycy – to potencjalnie tematy oddzielnych analiz, nawiązujące do analizowanej dysertacji.

Z pewnością ciekawe wyniki dotyczą porównania populacji z POCHP i bez zaburzeń funkcji płuc: doktorantka nie stwierdziła różnic w zakresie wieku, płci, BMI, typu AMI oraz ilości naczyń wieńcowych ze zwężeniem powyżej 50%. Podobnie nie stwierdziła różnić w ilości powikłań wewnątrzszpitalnych, większości parametrów echokardiograficznych, długości dystansu w 6MWT.

Istotne różnice dotyczyły natomiast nasilenia objawów w skali CAT i mMRC oraz częstości występowania duszności wysiłkowej oraz jakości życia ocenianego przy pomocy kwestionariusza WHOQoL-BREF. Roczna obserwacja nie wykazała różnic w częstości wszystkich hospitalizacji oraz hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. Z uwagi na ograniczoną liczebność podgrupy z POCHP różnice znamienne statystycznie dotyczyły tylko kilku ww parametrów. Warte uwagi są obserwowane trendy w zakresie częstości stosowania amin presyjnych, odsetka powikłań wewnątrzszpitalnych, np. dyssekcji naczynia w czasie zabiegu koronarografii, odsetka poważnych krwawień – wyższe u chorych z POCHP. Te obserwacje najpewniej uzasadnia istotna dodatnia korelacja między maksymalnym stężeniem troponiny hsT a FEV1/FVC.

Ciekawe wyniki znajdujemy w rozdziale poświęconym analizie korelacji i analizie wariancji. Analiza ta stanowi uzupełnienie pracy i wykazuje na szereg zależności między wynikami spirometrii a wskaźnikami jakości życia, wiekiem, liczbą paczko-lat, dystansem w 6MWT, wskaźnikami funkcji prawej komory oraz funkcji rozkurczowej komory lewej. Obserwacje te są spójne z ogólną wiedzą na temat POCHP i jego konsekwencji.

Warte uwagi są korelacje między wartością FEV1 a wymiarami jam serca – korelacje dodatnie oraz z kalkulowanym ciśnieniem w komorze prawej oraz TAPSE – korelacje ujemne. Czy zindeksowane wymiary jam serca do powierzchni ciała też wykazywały korelacje z FEV1 (np. Ryc. 25 i 26)? Być może ma to znaczenie, gdyż chorzy z obturacją mieli istotnie niższą wartość BSA.

Dyskusja zawarta jest na 9 stronach, ma charakter ciągłego tekstu, tzn. nie jest podzielona na rozdziały. Autorka najpierw przedstawia swoje obserwacje, a następnie odnosi wyniki do danych literaturowych. Uwzględnia wszystkie poruszane w dysertacji problemy – dużo miejsca poświęca odsetkowi chorych z POCHP w populacji pacjentów ze świeżym zawałem serca.

Z dużą przyjemnością przeczytałam także fragment poświęcony związkowi obturacji ze zmianami napływu przez zastawkę trójdzielną oraz analizie globalnego odkształcenia podłużnego komory lewej.

Dyskusję kończą informacje na temat ograniczeń badania – kolejna zaleta dobrze napisanej dysertacji naukowej.

Praca zawiera 6 szczegółowych wniosków, które odnoszą się do wyników i doświadczeń zdobytych w trakcie realizacji projektu. W moim odczuciu wnioski pracy wymagają przeredagowania – w przedstawionej formie są podsumowaniem wyników. Co prawda odzwierciedlają krok po kroku kolejne punkty celów szczegółowych, ale wydaje się, że powinny być skrócone i uogólnione.

Właściwie dobrane piśmiennictwo ułożone według kolejności cytowań liczy 103 pozycje, w tym większość z ostatnich 5 lat. Jeszcze raz w tym miejscu chciałam podkreślić, że praca zawiera aż 35 tabel oraz 68 rycin, które świetnie podsumowują zebrane przez Doktorantkę informacje.

Oceniana rozprawa doktorska została opracowana nienagannie pod względem estetycznym i technicznym. Budzi wielki szacunek rzetelność przeprowadzonych analiz oraz forma przedstawienia wyników pracy.

Drobne uwagi:

- Dla przejrzystości pracy część danych zamieszczono w formie tabel w rozdziale Wyniki, a bardziej szczegółowe tabele, zawierające wszystkie analizowane parametry zamieszczono w rozdziale Tabele uzupełniające. Sugerowałabym, aby ujednolicić nazewnictwo tabel – w rozdziale Wyniki nazwa: „Podsumowanie parametrów ..." (p. Tab. 11, 13), a pełna nazwa z określeniem punktu czasowego, z którego wyniki dotyczą w rozdziale Tabele uzupełniające; np. w tabelach np. 25 i 26 należy podać, czy odnoszą się do oznaczeń w trakcie hospitalizacji, czy w trakcie badania kontrolnego (brak tych danych).
- Zakres parametrów echokardiograficznych ocenianych w trakcie hospitalizacji (Tab. 28) jest nieco węższy niż zakres parametrów dokładnie analizowanych podczas wizyty kontrolnej (Tab. 29-32)
- Sugerowałabym, aby zamiast wartość / poziom używać terminu stężenie NT-proBNP, czy stężenie troponiny hsT; np. str. 119 – Pacjenci z POCHP mieli średnio wyższą wartość nT-proBNP ... zamienić na: Pacjenci z obturacją mieli wyższe średnie stężenia NT-proBNP.

Rozprawa doktorska

lek. Agnieszki Żygadło

Temat rozprawy: „Wpływ przewlekłej obturacyjnej choroby płuc na rezultaty leczenia wewnątrzszpitalnego oraz wyniki odległe pacjentów z zawałem mięśnia sercowego NSTEMI oraz STEMI poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej"

stanowi dobrze opracowaną dysertację. Praca spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych. Przedstawiony w formie dysertacji materiał jest wartościowy, gdyż niewiele jest prac poświęconych roli POCHP jako czynnika modyfikującego przebieg ostrego zawału serca. Wyniki pracy mają wszelkie atrybuty, żeby stać się podstawą publikacji naukowych.

Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe argumenty **pracę oceniam bardzo wysoko.**

Równocześnie mam zaszczyt przedstawić **Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Jagiellońskiego** wniosek o dopuszczenie lek. Agnieszki Żygadło do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Katowice, 20.04.2020 r.

KIEROWNIK
I Katedry Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
prof. dr hab. n. med. Katarzyna Mizia-Stec