

Wzeli 17.04.2018

M. Podnorska 06555

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza EWY TRZMIELEWSKIEJ

**pt. „OCENA POWIKŁAŃ SERCOWO-NACZYNIOWYCH U CHORYCH Z PRZEBYTYM UDAREM MÓZGU
I Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM”**

wykonanej

w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych, Zawodowych, Nadciśnienia Tętniczego i Onkologii

Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

pod kierunkiem

Prof. dr hab. Rafała Poręby

Nadciśnienie tętnicze rozpoznawane u ponad 30 % Polaków jest zaliczane do najczęściej występujących na świecie chorób. Nadciśnienie tętnicze jest nie tylko jedną z najczęstszych przyczyn pierwszego udaru mózgu, ale również zwiększa ryzyko wystąpienia kolejnego udaru u chorych, którzy przebyli taki epizod w przeszłości oraz ryzyko chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Badania *Framingham* wykazały, iż niemal 85% wszystkich udarów ma charakter niedokrwienny, a głównym czynnikiem ryzyka ich wystąpienia jest nadciśnienie tętnicze. Zatem temat rozprawy doktorskiej lekarza Ewy Trzmielewskiej „Ocena powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z przebytym udarem mózgu i z nadciśnieniem tętniczym” jest aktualny i ważny, ponieważ wpisuje się w badania mające na celu określenie powikłań sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych oraz wyjaśnienie ich patomechanizmu i poszukiwania skutecznych sposobów zmniejszenia ryzyka wystąpienia powtórnego incydentu mózgowego.

Starannie przygotowana, przedstawiona w przejrzysty sposób rozprawa doktorska lek. Ewy Trzmielewskiej ma typowy układ dla tego typu opracowań. Obejmująca 164 strony maszynopisu monografia zawiera poza stroną tytułową następujące rozdziały: spis treści, wprowadzenie, założenia i cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusję, podsumowanie, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo obejmujące 214 pozycji literaturowych oraz 53 tabele.

W interesująco napisanym wstępie Autorka rozprawy przedstawiła aktualne dane literaturowe dotyczące udaru mózgu i nadciśnienia tętniczego uwzględniając obowiązujące definicje, typy i klasyfikacje udarów i nadciśnienia tętniczego, epidemiologię tych chorób na świecie i w Polsce oraz omówiła je w aspekcie problemu społecznego. Tę część wstępu zamyka rozdział dotyczący powikłań sercowo-naczyniowych nadciśnienia tętniczego.

W drugiej części wstępu Autorka rozprawy szczegółowo omówiła przydatność metod stosowanych do oceny powikłań nadciśnienia tętniczego: automatycznej całodobowej rejestracji

ciśnienia tętniczego, badania Holter EKG, echokardiografii oraz ultrasonografii tętnic dogłównych. Szczegółowa analiza danych literaturowych oraz przeprowadzone przez Doktorantkę badania w pełni upoważniają do stwierdzenia, iż jedynie kompleksowa ocena powikłań sercowo-naczyniowych nadciśnienia tętniczego umożliwia prawidłową ocenę częstości ich występowania.

Przedstawione w logiczny sposób, zawarte we wstępie informacje zostały uzupełnione 6 tabelami przedstawiającymi obowiązujące w oparciu o wytyczne ESH i ESC (*European Society of Hypertension/European Society of Cardiology*) z 2013 r normy dotyczące: progowych wartości ciśnienia tętniczego w zależności od metody pomiaru; klasyfikacji nadciśnienia tętniczego oraz wytycznych i wartości progowych do rozpoznania dysfunkcji rozkurczowej lewej komory serca. Ponadto w tabelach zostały podane wartości normatywne podstawowych pomiarów echokardiograficznych oraz zależność pomiędzy prędkością fali przepływu, a stopniem zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej. Na zakończenie wstępu Autorka rozprawy omówiła czynniki ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Przedstawione we wstępie niejednokrotnie rozbieżne dane pochodzące z badań epidemiologicznych przeprowadzonych u chorych z nadciśnieniem tętniczym oraz u chorych z przebytymi udarami mózgu dotyczące częstości występowania powikłań sercowo-naczyniowych w pełni uzasadniają wybrany przez Doktorantkę cel badań, zawierający próbę określenia u tych chorych czynników ryzyka niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Celem badań lekarza Ewy Trzmielewskiej było oszacowanie częstości występowania powikłań sercowo-naczyniowych nadciśnienia tętniczego oraz wskaźników niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z nadciśnieniem tętniczym po przebytych udarach mózgu. Ponadto Autorka rozprawy podjęła próbę powiązania typu i charakterystyki przebitego udaru mózgu z częstością występowania zmian sercowo-naczyniowych.

Do badania zostało zakwalifikowanych 111 chorych z nadciśnieniem tętniczym hospitalizowanych w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych, Zawodowych, Nadciśnienia Tętniczego i Onkologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Oceniani przez Doktorantkę chorzy reprezentowali dwie podstawowe grupy. Grupa A obejmowała 59 chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym i przebyłym udarem mózgu w wywiadzie, a Grupa B obejmowała 52 chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, bez udaru mózgu.

Za kryteria włączenia do badania Doktorantka przyjęła w Grupie A: rozpoznane i leczone farmakologicznie nadciśnienie tętnicze oraz przebyty w okresie minionych 6 - 24 miesięcy i potwierdzony w badaniach obrazowych udar mózgu. Grupa B obejmująca chorych z nadciśnieniem tętniczym bez udaru mózgu w wywiadzie została dobrana na zasadzie analizy *case to case*

w oparciu o zbliżony wiek, podobny BMI, taką samą płeć, ten sam stopień nadciśnienia tętniczego, podobny czas trwania choroby nadciśnieniowej oraz zbliżony schemat terapii hipotensyjnej.

Prawidłowo dobrane w oparciu o obowiązujące wytyczne ESH i ESC liczne metody badawcze obejmujące starannie zebrany w postaci ankiety wywiad, przygodny pomiar oraz 24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego, 24-godzinne monitorowanie holterowskie EKG, analizę czasowej zmienności rytmu serca, badanie echokardiograficzne oraz badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych uzupełnione oznaczeniami laboratoryjnymi frakcji lipidów oraz stężeń glukozy i tyreotropiny w surowicy krwi dostarczyły szeregu danych, analizę których Autorka rozprawy przeprowadziła w perfekcyjny sposób posługując się odpowiednio dobranymi metodami oceny statystycznej. Na szczególną uwagę zasługuje określenie zależności pomiędzy badanymi zmiennymi przeprowadzone przy użyciu analizy regresji.

Zastosowanie przez Autorkę rozprawy oprócz porównania dwóch podstawowych grup pacjentów z nadciśnieniem tętniczym z przebyłym i bez przebytego udaru mózgu dodatkowych kryteriów obejmujących: rodzaj oraz czas przebytego udaru mózgu, liczbę przebytych udarów niedokrwiennych, stopień wyrównania nadciśnienia tętniczego oraz kryterium płci i kryterium masy ciała do oceny chorych z przebyłym udarem znacząco wzbogaciło analizę dotyczącą potencjalnych czynników mogących wpływać na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych. Prześledzenie tak dużej ilości wyników umożliwiło ich jasne i przejrzyste przedstawienie w postaci starannie przygotowanych 47 tabel.

Porównanie grupy chorych z nadciśnieniem tętniczym po przebyłym udarze mózgu i bez udaru w wywiadzie wykazało zwiększoną częstość występowania niekorzystnych czynnościowych i strukturalnych zmian sercowo-naczyniowych u chorych po udarze. Grupa chorych z przebyłym udarem mózgu charakteryzowała się wyższymi wartościami ciśnienia tętna w pomiarach 24-godzinnych, częstszym występowaniem migotania przedsionków, niższymi wybranymi parametrami zmienności rytmu serca, zwiększonymi wymiarami jam serca, większą częstością występowania przerostu lewej komory oraz gorszą funkcją skurczową i rozkurczową lewej komory w badaniu echokardiograficznym, jak również pogrubieniem kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnic szyjnych.

Przeprowadzona przez Doktorantkę szczegółowa analiza grupy chorych po przebyłym udarze mózgu w oparciu o liczne, dodatkowe kryteria wykazała, iż do głównych czynników wpływających na występowanie niekorzystnych zmian sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych należą: czas trwania nadciśnienia tętniczego, skuteczność terapii nadciśnienia oraz otyłość.

Natomiast rodzaj i liczba przebytych udarów mózgu oraz płeć pacjentów okazały się czynnikami o relatywnie niewielkim znaczeniu.

Zaobserwowany przez Doktorantkę korzystny wpływ, na występowanie zmian sercowo-naczyniowych, dłuższego okresu od przebytego udaru mózgu był najprawdopodobniej spowodowany podjęciem skutecznej farmakoterapii, na co zwraca uwagę Autorka rozprawy, a być może również zmianą stylu życia, obniżeniem masy ciała i rezygnacją z używek.

Niezwykle cennych informacji dostarczyło zastosowanie przez Doktorantkę analizy regresji w celu określenia niezależnych czynników ryzyka wystąpienia w badanej grupie chorych po udarze powikłań sercowo-naczyniowych. Na podstawie analizy regresji Autorka rozprawy wykazała, iż starszy wiek pacjenta stanowi niezależny czynnik predykcji wyższych wartości ciśnienia tętna i średniej częstości rytmu serca oraz obok wyższych wartości BMI i wyższych stężeń glukozy powoduje zmniejszenie zmienności rytmu serca, a stosowanie β -adrenolityków stanowi istotny czynnik zapobiegający tym zmianom. Ponadto Autorka rozprawy wykazała, iż niezależnie od siebie wyższe BMI, wyższe tężenia TG i większa liczba incydentów mózgowo-naczyniowych stanowią czynniki predykcyjne przerostu lewej komory serca, a ochronne działania wykazują antagoniści kanału wapniowego i leki diuretyczne. Wyższe wartości BMI i stężenia glukozy oraz nałóg palenia predysponują do wystąpienia dysfunkcji rozkurczowej lewej komory, podczas gdy β -adrenolityki, antagoniści kanału wapniowego i leki diuretyczne stanowią niezależne czynniki ochronne, a wyższe wartości BMI oraz wyższe stężenia glukozy predysponują niezależnie do wzrostu wskaźnika *intima-media*, któremu zapobiega stosowanie β -adrenolityków.

W podzielonej na podrozdziały odzwierciedlające opis wyników obszernej dyskusji Doktorantka szczegółowo odniosła otrzymane wyniki do badań innych autorów oraz do licznych metaanaliz i badań wielośrodkowych. Umiejętność krytycznego ustosunkowania się do otrzymanych wyników oraz staranne ich przedyskutowanie w odniesieniu do cytowanych w dyskusji publikacji, jak również umieszczenie w rozprawie podrozdziału: „Ograniczenia badań”, świadczy o dojrzałości naukowej lekarza Ewy Trzmielewskiej oraz o doskonałym przygotowaniu Autorki rozprawy do prowadzenia badań naukowych.

W rozdziale „Ograniczenia badań”, Autorka rozprawy przedstawiła zasadność przyjęcia rygorystycznych kryteriów włączenia chorych do badań, co spowodowało uzyskanie niezbyt licznej populacji badanych oraz zwróciła uwagę, iż oceniani w ramach przeprowadzonego badania chorzy byli leczeni wyłącznie zachowawczo. Dlatego też, podzielam opinię Doktorantki, iż porównanie ocenianej w rozprawie grupy chorych z pacjentami leczonymi interwencyjnie mogłoby dostarczyć interesujących nowych informacji. Zatem zachęcam panią Ewę Trzmielewską do kontynuacji

rozpoczętych badań na bardziej licznych grupach chorych z uwzględnieniem grupy pacjentów z incydentami TIA oraz leczonych interwencyjnie, jak również do dalszej obserwacji starannie wyselekcjonowanej grupy chorych, będącej przedmiotem niniejszej dysertacji.

Otrzymane wyniki badań, starannie przedyskutowane w odniesieniu do badań innych autorów stały się podstawą do sformułowania szczegółowych wniosków w pełni odpowiadających na postawione w celu pracy pytania sformułowanych w następujący sposób:

1. Chorych z nadciśnieniem tętniczym po przebyłym udarze mózgu cechuje zwiększona częstość występowania powikłań sercowo-naczyniowych.
2. Populacja chorych po przebyłym udarze mózgu wymaga obserwacji odległej w kontekście oceny występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.
3. Wskazana jest rutynowa diagnostyka kardiologiczna chorych po udarze mózgu obejmująca badanie echokardiograficzne, ultrasonograficzne tętnic dogłowych, 24-godzinną rejestrację EKG metodą Holtera i całodobową rejestrację ciśnienia tętniczego (ABPM).

W obszernym opracowaniu naukowym, jakie stanowi rozprawa doktorska, nie sposób ustrzec się drobnych niedociągnięć edytorskich. Uwagi te zostały przekazane bezpośrednio Autorce rozprawy i w żaden sposób nie obniżają jej merytorycznej wartości.

W podsumowaniu stwierdzam, iż rozprawa doktorska lekarza Ewy Trzmielewskiej została oparta na badaniu precyzyjnie zaplanowanym oraz przeprowadzonym w oparciu o szereg prawidłowo dobranych, pracochłonnych metod badawczych, aktualnie stosowanych w diagnostyce chorób układu sercowo-naczyniowego. Wyniki przeprowadzonych badań dostarczyły przekonujących argumentów wskazujących na potrzebę wprowadzenia rutynowej diagnostyki kardiologicznej u chorych po udarze mózgu obejmującej badanie echokardiograficzne, ultrasonograficzne tętnic dogłowych, 24-godzinną rejestrację EKG metodą Holtera i całodobową rejestrację ciśnienia tętniczego. Za szczególnie wartościowe uważam wyniki przeprowadzonej przez Doktorantkę analizy regresji, która pozwoliła na określenie niezależnych czynników ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym po przebyłym udarze mózgu oraz wykazała, iż stosowanie u tych chorych β -adrenolityków, antagonistów kanału wapniowego oraz leków diuretycznych zmniejsza ryzyko wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Z prawdziwą przyjemnością i z głębokim przekonaniem o istotnym znaczeniu praktycznym przedłożonej przez lekarza **Ewę Trzmielewską** rozprawy doktorskiej pt. **„Ocena powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z przebyłym udarem mózgu i z nadciśnieniem tętniczym”** zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów

Śląskich we Wrocławiu z wnioskiem o dopuszczenie lekarza **Ewy Trzmielewskiej** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto stwierdzam, iż rozprawa doktorska lekarza **Ewy Trzmielewskiej** pt. **„Ocena powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z przebyłym udarem mózgu i z nadciśnieniem tętniczym”** spełnia warunki określone w art. 13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr65, poz.595, z późniejszymi zmianami).

KIEROWNIK
Zakładu Patologii Ogólnej i Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

prof. dr hab. Maria Małgorzata Winnicka