



Recenzje Negatywne  
Mausole

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. Krzysztof J. Filipiak, FESC*  
Instytut Nauk Klinicznych UM MSc  
Warszawa

Warszawa, 13 czerwca 2022 roku

### Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Eweliny Kurlapskiej

Rozprawa doktorska lek. Eweliny Kurlapskiej p.t. **„Porównanie wpływu nebiwololu z wpływem karwedilolu na perfuzję mięśnia sercowego u chorych leczonych angioplastyką tętnicy wieńcowej w obserwacji odległej”** zrealizowana została pod kierunkiem prof. Aleksandra Gocha. Tytuł rozprawy zapowiada szerokie porównanie dwóch beta-adrenolityków, kiedyś uważanych za nowoczesne substancje lecznicze, a nawet klasyfikowanych do tzw. III generacji. Warto już na wstępie zaznaczyć, że w chwili obecnej wysoka ocena korzyści sercowo-naczyniowych odnosi się nadal do pleiotropowo działającego nebiwololu, ale pozycja karwedilolu we współczesnej farmakoterapii kardiologicznej sukcesywnie słabnie i obecnie ten młodszy brat labetalolu – prostego, starego beta-alfa-adrenolityku nie cieszy się już aż takim naszym poważaniem. Ze zdziwieniem więc przyjąłem temat pracy, w którym pobrzmiwa naukowa ciekawość, ale chyba sprzed dekady. Trudno uznać temat za aktualny.

Układ rozprawy jest typowy, praca ma właściwą szatę graficzną, prawidłowy podział na rozdziały, towarzyszy jej określony wybór piśmiennictwa (141 pozycji), streszczenia w dwóch językach, wykaz skrótów, spis tabel i rycin. Na tym jednak kończy się typowy wstęp recenzji, którą można poczynić.

Duży niedosyt wzbudza we mnie już sam dobór piśmiennictwa – chyba po raz pierwszy recenzuję doktorat, w którym na 141 pozycji piśmiennictwa nie ma ani jednej z ostatnich 3 lat: 2020, 2021 i 2022 roku – praca już także pod tym względem robi wrażenie „długo opracowywanej”, a być może leżącej gdzieś tam, od wielu lat, na

półce... W załącznikach pracy znajduje się zgoda Komisji Bioetycznej bydgoskiej uczelni medycznej na przeprowadzenie badania opisanego w pracy z 2017 roku, wydana jest ona jednak na trzech badaczy prowadzących pracę pod nadzorem dwóch specjalistów. Nie znalazłem niestety w pracy oświadczeń pozostałych badaczy co do współautorstwa wyników i zgody na przedstawienie ich w formie rozprawy doktorskiej lek. Eweliny Kurlapskiej. W tym aspekcie nie winię tutaj jednak samej Doktorantki, ale być może jest to kwestia braku odpowiednich procedur i doświadczenia Rady Dyscypliny Nauk Medycznych UMK, prowadzącej to postępowanie. Bardzo proszę o wyjaśnienie tej kwestii w trakcie publicznej obrony rozprawy. Brak również jakiegokolwiek informacji o źródłach finansowania pracy, co w dzisiejszych czasach jest już standardem prac publikowanych na ścieżce zdobywania stopni i tytułów naukowych.

Powyższe uwagi o „nieaktualności” opisanego w rozprawie badania, pogłębia we mnie nawet pobieżne zapoznanie się z jej układem. Ryciny, tabele, osobne zestawienia raportują np. część wyników o oparciu o nieaktualną europejską skalę SCORE, chociaż od 2021 roku używać powinniśmy skal SCORE-2 oraz SCORE-2-OP, które ją zastąpiły. Co najważniejsze, z nieukrywanym przerażeniem przeczytałem też na str. 24 pracy, że „*celem leczenia [omawianych pacjentów] jest zmniejszenie LDL-cholesterolu <70 mg/dl*”, podczas gdy cel taki zniknął w 2019 roku i obecnie wynosi <55 mg/dl z jednoczesną redukcją o 50% w stosunku do wartości wyjściowej. Te nieaktualne i niezgodne z wiedzą poglądy powtórzone są we wnioskach na str. 113 (Doktorantka, o zgrozo, poleca docelowy LDL-cholesterol <70 mg/dl także u osoby z przewlekłym zespołem wieńcowym i współistniejącą cukrzycą – przyznam, że takie stwierdzenie nie pozwala na zdanie egzaminu z interny studentowi medycyny w 2022 roku ...)

Lektura pracy była dla mnie trudna również z tego względu, że na kartach atakują nas nazwy leków i grup lekowych niezgodnych z nomenklaturą polskiego mianownictwa farmakologicznego. Mam tu na myśli niepoprawnie zapisywane nazwy leków takich jak: nikorandil, trimetazidyna, allopurinol, ezetimib, uporczywie pisanie o „blokerach kanałów wapniowych”, „beta-blokerach”.

**Wstęp rozprawy**, z nie do końca jasnych dla recenzenta przyczyn, rozpoczynają historyczną dywagację nad istotą zjawiska preconditioningu, a następnie krótkie – nie do końca aktualne – informacje o chorobie niedokrwiennej serca.

**Cel pracy** nie jest opisany jasno, a raczej ukryty na stronie 32, w trzecim akapicie. Czytamy tam, że „*postawiono główny problem badawczy- czy i w jaki sposób terapia nebiwololem lub karwedilolem (oprócz standardowego leczenia choroby wieńcowej) wpływa na perfuzję mięśnia sercowego u osób ze stabilną chorobą niedokrwienną serca poddanych planowej PTCA z powodu istotnego zwężenia tętnicy wieńcowej*”. To oznajmiające zdanie (ukryty cel) opatrzone na dodatek na końcu znakiem zapytania, co z pewnością otwiera nowe horyzonty problematyki nowoczesnej polskiej interpunkcji, ale nie będę się już w kwestii wypowiadał. Uprzejmie przypominam jednak Doktorantce, że nawet takiej jednostki chorobowej – stabilnej choroby niedokrwiennej serca – już nie ma i pisząc doktorat w 2022 roku warto jednak coś napisać o przewlekłych/ostrych zespołach wieńcowych.

Mimo dość dużego doświadczenia badawczego recenzenta, także następne zdanie stanowi dla mnie nie lada wyzwanie intelektualne: „*badania były realizowane według modelu quasi-eksperymentalnego (a cóż to takiego jest? jak to Doktorantka definiuje?) z pomiarem początkowym i końcowym. Czynnikiem manipulującym było leczenie porównawcze dwoma betablokerami (przepraszam, taki slang tam pada...) – nebiwololem i karwedilolem. Ze względów etycznych nie wprowadzono grupy kontrolnej.*”

**Organizację badania, metodykę, materiał badawczy**, opisano na str. 33-35. Niestety, nie znalazłem tam podstawowego wyjaśnienia dotyczącego odpowiedzi na pytania:

- w oparciu o jakie testy statystyczne skalkulowano grupę badawczą 20 + 20 osób dla uzyskania prawdopodobnych różnic projektowanego punktu końcowego?
- jaki ten punkt końcowy badania miał być? Co jest punktem pierwszorzędowym (perfuzja)? Co drugorzędowym?
- jak wyglądał protokół randomizacji do jednej z grup badanych?
- ilu pacjentów screeningowano, aby włączyć do badania?
- jak wyglądały dokładne kryteria włączenia i wyłączenia?
- co robiono z pacjentami, którzy leczeni byli innymi beta-adrenolitykami niż badane? Przystawiano ich? Jaki był okres „wash out”?
- do jakich dawek beta-adrenolityków dążono?

- czy były to dawki dobierane pod względem docelowego HR? Jaki docelowy HR w tym badaniu, w jego protokole przyjęto?

Przy tak podstawowych błędach w przedstawieniu pracy, trudno ją nawet dalej recenzować. Jedynym atutem pracy są, według mnie, bardzo nowoczesne narzędzia oceny perfuzji wieńcowej: scyntygrafia perfuzyjna SPECT oraz pozytonowa tomografia emisyjna PET-FDG. Zastosowano je jednak do grupy pacjentów w liczbie nie wiadomo jak określonej, przy mało wyrazistym celu badawczym, nieznanymi kryteriach włączenia/wyłączenia i słabo opisanym uzasadnieniu celu badawczego.

W kolejnym rozdziale – „**analiza wyników**” – przedstawiono opis grupy badawczej, chociaż nadal nie wiadomo jakiej metody użyto do randomizacji. Kontrowersyjne są tabele dotyczące chorób współwystępujących, które nie odpowiadają lekarskiej diagnozie czy danym z dokumentacji medycznej, ale ... wskazaniom pacjenta. Pacjenci wskazali np. po 22% występowania nadciśnienia tętniczego i hiperlipidemii (jakie kryteria? jak to weryfikowano? czy faktycznie tylko co piąta osoba miała hiperlipidemię? mniej osób z przewlekłym zespołem wieńcowym ma hiperlipidemię niż w populacji ogólnej? Tylko 14% osób miało cukrzycę?). Przy tak słabym metodologicznie opisie grupy, nieznanymi protokołami randomizacji, trudno dalej poprawnie interpretować wyniki badania SPECT/PET, bo mogą to być wyniki całkowicie przypadkowe. Tabele rozkładu zmian miażdżycowych również nie wnoszą głębokiej wiedzy o rozległości miażdżycy, dopóty nie zastosuje się jakiegokolwiek skali rozległości zmian miażdżycowych – np. skali Gensini. Średnie wartości frakcji wyrzutowej lewej komory na podstawie badań echokardiograficznych podawane są z dwoma miejscami po przecinku (np. 55.03%), ale już bez odchyłeń standardowych w tekście. Podobnie, zdumiewa analiza średnich wartości ciśnienia skurczowego czy tętna podawana z dokładnością do drugiego miejsca po przecinku (np. 132,65 mmHg / 69,73 uderzenia/minutę). Dane te – przedstawiające matematyczne wartości – są całkowicie oderwane od praktyki klinicznej i chyba świadczą o nieumiejętności interpretacji przez Doktorantkę wyników przekazanych przez statystyka (na jakim programie statystycznym pracowano?) Wartości LDL-cholesterolu klasyfikowane są jako „> normy” lub „w normie”, niezgodnie z zaleceniami terapii (LDL-cholesterol <55 mg% oraz 50% redukcja od wartości wyjściowej) – wszystkie te dane wymagają zatem powtórnego przedstawienia. Na przypadkowym czytelniku mogą zrobić wrażenia testy statystyczne i wykresy Pareto z wartościami t-współczynników, ale odkrycie przy ich

pomocy, że na prawidłową żywotność mięśnia sercowego mają wpływ przede wszystkim zaburzenia kurczliwości nie jest badaniem naukowym godnym, moim zdaniem, dysertacji doktorskiej.

Prawdziwy dramat lektury tej pracy zaczyna się przy **rozdziale – dyskusja**. W pierwszym zdaniu dowiadujemy się, że grupy badane okazały się jednorodne, chociaż nadal, przez 105 stron nie dowiedzieliśmy się jak dobierano chorych do grupy do nebiwololu i karwedilolu. Nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia występowały u 20% badanych (według ich deklaracji), teraz dowiadujemy się, że „*niemal wszyscy badani pacjenci mieli nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemię*”. Dalej raportowane są dane w żaden sposób nie korespondujące ze słabo sformułowanym celem pracy. Pojawiają się nagle tajemnicze podrozdziały: przerost mięśnia sercowego (z wątkiem badań na szczurach), pozawałowa niewydolność serca (z informacją, że zmiany strukturalne serca „pozawałowego” mogą zakłócić przekazywanie sygnałów dla aktywacji kardioprotekcji), cukrzyca (z informacjami o badaniach na różnych gatunkach zwierząt), wiek (z dywagacjami o hartowaniu niedokrwieniem – jak w zagadkowym wstępie pracy). Potem nagle – w dyskusji wyników – doktorantka stwierdza, że „*w badaniu własnym potwierdzono rolę EF jako wskaźnika ważnego rokowniczo u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca*”. Czy taki był cel pracy? Dlaczego ten aspekt dyskutowany jest w tym miejscu? W kolejnych punktach Doktorantka dochodzi w dyskusji wniosków (sic!), do spostrzeżenia, że „*wczesne zaburzenia kurczliwości wyprzedzają w czasie spadek komórkowych poziomów ATP i są reakcją obronną, w której komórki „wyłączają” energochłonny skurcz a zaoszczędzony 83 ATP przeznaczają na ...*”, a recenzent zastanawia się o co chodzi i czy wspomniana kartka dysertacji nie pomieszła się tutaj z jakąś inną pracą ... nie za bardzo też wiem, co to jest „83 ATP” i jak ma się do przeprowadzonego porównania nebiwololu i karwedilolu. Podsumowując, snute rozważania nijak mają się do dyskusji wyników, nie dotyczą prezentowanych danych i wywołują szok poznawczy u czytelnika.

Ale przed nami prawdziwy finał – **wnioski**. Jak wiadomo, powinny one odpowiadać postawionym celom. Jak pamiętamy, ukryty na str. 32 cel pracy brzmiał: „*czy i w jaki sposób terapia nebiwolelem lub karwedilolem (oprócz standardowego leczenia choroby wieńcowej) wpływa na perfuzję mięśnia sercowego u osób ze stabilną chorobą niedokrwinną serca poddanych planowej PTCA z powodu istotnego zwężenia tętnicy wieńcowej*”. W odpowiedzi na tak postawione pytanie dowiadujemy się, że - cytuję:

- badanie własne wykazało, że dobór betablokera (tak w oryginale, przepraszam czytelnika recenzji) u chorych z chorobą (tak w oryginale – przepraszam stylistów językowych za tych „chorych z chorobą”) niedokrwioną serca (tak w oryginale – przepraszam kardiologów wiedzących, że takiej jednostki chorobowej już nie rozpoznajemy) jest bardzo istotny nie tylko ze względu na poprawę rokowania.

**Pytanie zasadnicze: która część wyników pracy to wykazała?**

- pandemia Covid 19 (tak w oryginale – przepraszam wszystkich, którzy stosują prawidłową nomenklaturę i jej zapis międzynarodowy: COVID-19) wymusi obserwację i analizę wsteczną opieki nad pacjentami ... **Pytanie zasadnicze: do których wyników i jakiej części dyskusji odnoszą się te dywagacje o pandemii COVID-19?**

- badanie własne potwierdziło, że nadciśnienie [tętnicze? – przypis recenzenta] jest najczęściej występującym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka i jest ściśle powiązane z CAD. **Badanie na 40 osobach to wykazało? To jest wynik pracy? 20% raportowanie nadciśnienia tętniczego jako choroby współwystępującej? To był cel tej pracy?**


- w badaniu własnym nie wykazano istotnych różnic między badanymi grupami w zakresie perfuzji mięśnia sercowego [to jedyna prawdziwa konkluzja – przypis recenzenta!]. Dowodzi to faktu, że mimo odmiennych właściwości, farmakokinetyki, działań antyoksydacyjnych badanych leków każdy z nich [tak w oryginale – przepraszam za brak znaków interpunkcyjnych] ma podobne działanie w zakresie choroby niedokrwiennej serca – kurczliwość mięśnia sercowego, perfuzja [tak w oryginale – nie umiem dobrze zinterpretować tego skrótu myślowego po myślniku]. **Problem polega na tym, że niczego to nie dowodzi. Po prostu tak zaprojektowane badanie nie mogło tego dowieść, ani nawet obalić tezy, że karwedilol nie różni się działaniem od nebiwololu.** Bardzo bym prosił Doktorantkę o wyjaśnienie, gdzie pobierała nauki w zakresie metodologii badań naukowych. Jak zaplanowane badanie miało odpowiedzieć na sformułowany cel? Czy wie na czym polega pisanie dyskusji, formułowanie wniosków, a nawet podsumowanie ... to ostatnie, na stronie 115, znowu wraca do kwestii preconditioningu i nie ma żadnego związku z pracą.

Wszystkie wskazane powyżej elementy wymagają de facto napisania pracy od nowa, próby uzupełnienia braków, jeżeli Doktorantka uzna, że jest w stanie sprostac przedstawionym powyżej uwagom.

Podsumowując zatem moją ocenę przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej, stwierdzam we wniosku końcowym, że rozprawa doktorska lek. Eweliny Kurlapskiej p.t. **„Porównanie wpływu nebiwolol z wpływem karwedilolu na perfuzję mięśnia sercowego u chorych leczonych angioplastyką tętnicy wieńcowej w obserwacji odległej”** nie spełnia w obecnej formie ustawowych warunków dopuszczenia do obrony rozprawy doktorskiej, stąd też składam przed Wysoką Radą Dyscypliny Nauk Medycznych UMK, która zaprosiła mnie do sporządzenia recenzji, wniosek o niedopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu.

Działając na gruncie paragrafu 6 pkt. 6 rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 roku w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora (Dz.U. z 30.01.2018 roku, poz. 261), składam formalny wniosek o skorzystanie z rozwiązań prawnych przedstawionych w powyższym przepisie.

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



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

