

Recenzja rozprawy

**„Ocena czynników wpływających na skuteczność reperfuzyjną
i rokowanie pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST
leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową”**

na stopień doktora nauk medycznych lek. med. Dariusza Karwowskiego

z Zakładu Kardiologii Inwazyjnej

Mazowiecki Szpital Specjalistyczny im. Dr J. Psarskiego w Ostrołęce

Kierownik: Lek. med. Dariusz Karwowski

Promotor pracy: Prof. dr hab. n. med. Marcin Demkow

Prof. dr hab. med. Robert J. Gil

Klinika Kardiologii Inwazyjnej CSK MSW

ul. Wołoska 137

02 – 507 Warszawa

Tel: +48225081100

E-mail: robert.gil@cskmswia.pl

Celem leczenia ostrego zawału serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (STEMI) jest przywrócenie drożności naczynia wieńcowego, a tym samym pełni efektywnego przepływu krwi na poziomie tkankowym mięśnia sercowego, co wpływa zarówno na rokowanie wczesne jak i odległe. Niewątpliwie najskuteczniejszym sposobem na uzyskanie pełnej drożności naczynia wieńcowego jest zabieg pierwotnej angioplastyki wieńcowej (pPCI). Zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) pilne wykonanie koronarografii (z następczą pPCI jeżeli możliwe!) zalecane jest u wszystkich pacjentów z STEMI w ciągu 12 godzin od wystąpienia bólu zawałowego, przy czym opóźnienie systemowe nie powinno przekraczać 90 minut.

Liczni Autorzy wykazali, że upośledzona funkcja nerek u chorych z STEMI leczonych pPCI jest uznanym czynnikiem ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych tj. zgonu bądź rozwoju niewydolności serca, a brak reperfuzji na poziomie tkankowym miokardium określany jest często jako zjawisko 'no-reflow'. Wystąpienie braku reperfuzji tkankowej po zabiegu pPCI wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością, zarówno wczesną jak i odległą.

Od czasów fibrynolizy w STEMI wiadomo, iż analiza stopnia normalizacji uniesionego odcinka ST, dokonywana w oparciu o ocenę wielkości maksymalnego uniesienia odcinka ST identyfikowanego w pojedynczym odprowadzeniu zapisu EKG, wykonanego bezpośrednio po zabiegu pPCI (wg metody zaproponowanej w badaniu CADILLAC), pozwala na wczesny, nieinwazyjny, obiektywny oraz rzetelny wgląd w stan reperfuzji miokardium.

Liczne badania prezentowane w światowym piśmiennictwie wykazały, że ryzyko wystąpienia nieskutecznej reperfuzji po zabiegu pPCI, zarówno nasierdziowej jak i tej na poziomie tkankowym miokardium pozostaje w związku z wieloma czynnikami, takimi jak: starszy wiek pacjenta, wydłużenie czasu opóźnienia leczenia, objawy zaawansowanej niewydolności serca w chwili przyjęcia według klasyfikacji Killipa >1, przednia lokalizacja zawału, wywiad cukrzycy i upośledzona funkcja nerek. Ponadto, sam nieprawidłowy przepływ nasierdziowy po zabiegu, niższy od TIMI 3 jest czynnikiem przewidującym brak skutecznej reperfuzji na poziomie tkankowym miokardium. Szczegółowe analizy

dowodły, że istotnym czynnikiem wpływającym na rokowanie chorego z STEMI jest czas FMC-balloon (ang. the first medical contact to balloon time). Jednym z rozwiązań prowadzących do istotnego skrócenia długości czasu FMC-balloon jest bezpośredni transport chorego z zawałem serca z miejsca zachorowania do ośrodka kardiologii interwencyjnej, po przeprowadzeniu teletransmisji zapisu EKG, z pominięciem szpitala rejonowego.

Tak się składa, iż lek. med. Dariusz Karwowski, będąc kierownikiem ZKI w szpitalu w Ostrołęce czynnie współuczestniczył w realizacji regionalnego programu interwencyjnego leczenia STEMI. Z tego względu możliwym było zgromadzenie przez Niego szalenie ciekawych danych oraz przeprowadzenie analizy porównawczej z wynikami innych programów leczenia STEMI. Tak więc w moich przekonaniu powyższe fakty w pełni uzasadniają celowość podjęcia przez lek. med. Dariusza Karwowskiego badań nad oceną czynników wpływających na skuteczność reperfuzyjną i rokowanie pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową.

Celami rozprawy doktorskiej lekarza med. Dariusza Karwowskiego było:

- 1) Ocena organizacji leczenia interwencyjnego ostrych zespołów wieńcowych z uniesieniem odcinka ST w Zakładzie Kardiologii Inwazyjnej (ZKI) Mazowieckiego Szpitala Specjalistycznego w Ostrołęce, a w tym:
 - a) analiza porównawcza grupy chorych przywiezionych do ZKI przez zespół ratowniczy bezpośrednio z miejsca zachorowania, po uprzedniej teletransmisji EKG, z grupą chorych, którzy transportowani byli do ZKI za pośrednictwem SOR szpitali rejonowych (po odpowiednich konsultacjach), ze szczególnym uwzględnieniem długości czasów opóźnień wdrożenia leczenia interwencyjnego,
 - b) szczegółowa analiza parametrów angiograficznych i parametrów samego zabiegu pierwotnej angioplastyki wieńcowej oraz postępowania okołozabiegowego, z uwzględnieniem leczenia farmakologicznego,
 - c) przedstawienie wczesnych i odległych wyników leczenia interwencyjnego ze szczególnym uwzględnieniem analizy czynników determinujących skuteczność reperfuzji na poziomie tkankowym miokardium, w tym :

- określenie śmiertelności i występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w obserwacji wewnątrzszpitalnej, 30-dniowej i 12-miesięcznej (łącznie z oceną enzymatyczną, echokardiograficzną oraz z czynnościową oceną wydolności serca wg klasyfikacji NYHA),
- 2) Poszukiwanie czynników wpływających na rokowanie odległe chorych po zabiegu pPCI ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia:
 - a) organizacji transportu pacjenta z miejsca zachorowania do leczenia interwencyjnego,
 - b) upośledzonej funkcji nerek rozpoznanej w chwili przyjęcia,
 - c) stopnia uzyskanej reperfuzji tkankowej,
- 3) Analiza wieloczynnikowa parametrów wpływających na rokowanie odległe chorych po zabiegu pPCI.

Rozprawa doktorska lek. med. Dariusza Karwowskiego została napisana dobrym językiem literackim oraz przygotowana starannie pod względem graficznym. Liczy sobie 151 stron, zawiera 20 tabel i 12 rycin. Jej układ jest stosunkowo przejrzysty i dzieli się na typowe dla rozprawy doktorskiej rozdziały: wstęp, cel pracy, materiał, metodykę, wyniki, dyskusję, wnioski oraz streszczenia (polskie i angielskie). Autor posłużył się bardzo bogatym, liczącym 203 pozycje piśmiennictwem, wśród których z „przysłowiową świecą” należy szukać polskich publikacji (!). Wielka szkoda, iż Doktorant nie zapoznał się i nie porównał swoich wyników z wynikami regionalnych programów leczenia OZW (np. wielkopolskiego, podlaskiego, warmińsko-mazurskiego), powstałych w dobie regionalnych kas chorych (!). Ponadto Autor zamieścił wykaz używanych w pracy skrótów, spis tabel i rycin.

Niezbyt obszerny, liczący 13 stron Wstęp, zawiera szczegółowe informacje dotyczące STEMI, w tym sposobów jego rozpoznawania oraz metody jego leczenia. W części Metodyka, liczącym 8 stron znajduje się ogólna charakterystyka populacji badanej, kryteria doboru chorych do poszczególnych podgrup oraz zastosowane metody statystyczne. W części Wyniki zajmujących aż 39 stron znajduje się 20 tabel. W tej części rozprawy Doktorant szczegółowo przedstawia uzyskane wyniki. Dyskusja jest bardzo rozbudowana, liczy sobie aż 41 stron co nie ułatwia „czytania ze zrozumieniem”.

Doktorant omawia i analizuje w niej uzyskane wyniki w tym również na tle zgromadzonego piśmiennictwa.

Badaniem objęto 208 kolejnych pacjentów z STEMI przyjętych w okresie od 1 października 2007 do 30 września 2008 roku. do ZKI Mazowieckiego Szpitala Specjalistycznego w Ostrołęce. Przyjęto następujące kryteria do wykonania pilnej koronarografii:

- 1) uniesienie odcinka ST $\geq 0,1\text{mV}$ w co najmniej 2 sąsiadujących odprowadzeniach kończynowych lub uniesienie odcinka ST $\geq 0,2\text{mV}$ w 2 sąsiadujących odprowadzeniach przedsercowych, bądź przypuszczalnie nowy blok lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB) oraz
- 2) ból w klatce piersiowej o czasie trwania nieprzekraczającym 12h.

Opracowany schemat postępowania zakładał, że u chorego z podejrzeniem STEMI, bezpośrednio z miejsca zachorowania zostanie wykonana teletransmisja zapisu EKG. W sytuacji ustalenia STEMI jako wstępnego rozpoznania chory był bezpośrednio transportowany do ZKI. Przed wykonaniem diagnostycznej koronarografii wszyscy chorzy byli przygotowywani farmakologicznie zgodnie z rekomendacjami ESC (4000-5000 j.m UFH, dawki nasycające ASA i kłopidogrelu - 300 mg i 600 mg odpowiednio z kontynuacją 75 mg na dobę. Abciximab stosowano planowo przed zabiegiem pPCI u chorych z zawałem ściany przedniej bądź ze współistniejącą cukrzycą, natomiast lek ten stosowano w trakcie samego zabiegu pPCI w sytuacjach stwierdzenia dużej objętości skrzepliny w udrożnionym naczyniu lub w przypadku wystąpienia zjawiska 'no-reflow'.

U wszystkich chorych w chwili przyjęcia do ZKI oznaczano poziom kreatyniny w surowicy krwi oraz wielkość filtracji kłębuszkowej (ang. glomerular filtration rate, GFR). Grupę z upośledzoną funkcją nerek stanowili pacjenci z wartością $\text{GFR} < 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$. Poziomy izoenzymu sercowego CKMB oznaczano w pierwszej dobie co 6 godzin. Stopień przepływu nasierdziowego w tętnicy odpowiedzialnej za zawał serca określano posługując się czterostopniową skalą TIMI. Każdy chory przed wypisem ze szpitala wykonane miał badanie echokardiograficzne z określeniem frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF%).

Analizie podlegały standardowe 12-odprowadzeniowe zapisy EKG zarejestrowane przed i po 90 minutach po zabiegu pPCI. Stosowne pomiary wykonywano w oparciu o metodę McLaughlina i wsp. (wielkość maxSTPost), identyfikując w strefie zawału

pojedyncze odprowadzenie z najwyższym uniesieniem odcinka ST. Do analizy używano wartości uzyskanych przed (maxSTPre), jak i po zabiegu pPCI (maxSTPost). Zgodnie z przyjętą definicją uznano, że chorzy z STEMI ściany dolnej (odprowadzenia II, III, aVF, V5 i V6) i odpowiadającą wartością maxSTPost >1 mm, tak samo jak chorzy z STEMI ściany przedniej (odprowadzenia I, AVL, V1-V6) i odpowiadającą wartością maxSTPost >2 mm, stanowią grupę pacjentów z nieskuteczną reperfuzją tkankową.

W badanej populacji określono śmiertelność wewnątrzszpitalną, 30-dniową i 1-roczną oraz oszacowano występowanie niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Pacjenci po roku od zachorowania odbywali wizytę kontrolną w ZKI, w czasie której wykonywano badanie echokardiograficzne oraz określano u nich klasę wydolności serca wg NYHA. Chorych w klasie NYHA >2 uznano za grupę z niewydolnością serca.

Średnia wieku w badanej populacji wyniosła $63,5 \pm 12,1$ lat), a mężczyźni stanowili w niej 66,8%. STEMI ściany przedniej rozpoznano w 47,6% przypadków, 4,3% pacjentów w chwili przyjęcia było we wstrząsie kardiogennym. Incydent nagłego zatrzymania krążenia przed przyjęciem rozpoznano u 11 pacjentów (5,3%).

Upośledzoną funkcję nerek w chwili przyjęcia do ZKI rozpoznano u 17,8% pacjentów, natomiast nieprawidłowe (podwyższone) stężenie kreatyniny w surowicy krwi stwierdzono przy przyjęciu u 13% chorych. Pacjenci z upośledzoną funkcją nerek w porównaniu do tych z prawidłową wartością GFR byli starsi i częściej prezentowali objawy ostrej niewydolności serca. Wielkość filtracji kłębuszkowej była u nich 2-krotnie niższa w porównaniu do pozostałych. Chorzy z cukrzycą (27,9%) w porównaniu do pozostałych pacjentów byli starsi, częściej rozpoznawano u nich przednią lokalizację STEMI oraz częściej mieli również nadciśnienie tętnicze.

Zabieg pPCI wykonano u 205 pacjentów (98,6% całej badanej grupy, w średnim wieku $63,3 \pm 12$ lat, 66,8% mężczyzn).

Mediana długości czasu od początku bólu zawałowego do pierwszego kontaktu z wykwalifikowaną pomocą medyczną wyniosła 2,9h. Natomiast długość czasu jaki upłynął od chwili pierwszego kontaktu medycznego do rozprężenia balonu nie przekroczyła 90min u 52,2% chorych, a u 79% pacjentów długość tego czasu była równa bądź krótsza od 120min.

Spośród 205 pacjentów leczonych interwencyjnie, 49,8% było przywiezionych do ZKI przez zespół ratowniczy bezpośrednio z miejsca zachorowania, natomiast 50,2% pozostałych było transportowanych do ZKI za pośrednictwem SOR szpitali rejonowych. W grupie chorych przywiezionych bezpośrednio z miejsca zachorowania częściej obserwowano występowanie cukrzycy oraz częściej stwierdzano objawy obrzęku płuc bądź wstrząsu kardiogenego (klasa Killipa >2).

Mediana długości czasu liczonego od początku wystąpienia objawów zawału serca do chwili udrożnienia tętnicy odpowiedzialnej za zawał była istotnie niższa w grupie pacjentów przywiezionych do ZKI bezpośrednio z miejsca zachorowania, w porównaniu z grupą chorych, którzy transportowani byli za pośrednictwem SOR Szpitali Rejonowych (3,0 h vs. 5,3 h, $p<0,001$). Również, co należy podkreślić, długość czasu liczonego od chwili pierwszego kontaktu z kwalifikowaną pomocą medyczną do chwili udrożnienia tętnicy odpowiedzialnej za zawał (czas FMC-balloon) była istotnie krótsza w pierwszej z badanych grup (71min vs. 107min, $p<0,001$).

W niemalże połowie przypadków tętnicą odpowiedzialną za zawał serca była gałąź przednia zstępująca (GPZ). Obecność drożnego naczynia w koronarografii, definiowana jako przepływ TIMI 2 bądź 3, stwierdzono częściej u chorych, którzy otrzymali pełne leczenie przeciwkrzepliwie w okresie przedzabiegowym. Dożylny lek blokujący receptor IIb/IIIa (wyłącznie abciximab) otrzymało 42,5% wszystkich chorych. Prawidłowy przepływ nasierdziowy w tętnicy odpowiedzialnej za zawał udało się przywrócić po zabiegu u 91,5% pacjentów.

Brak skutecznej reperfuzji na poziomie tkankowym miokardium stwierdzono u 15,5% pacjentów. Zjawisko to występowało 3-krotnie częściej w grupie chorych z przednią lokalizacją zawału ($p=0,002$), 2,5-krotnie częściej u chorych z nieprawidłowym poziomem kreatyniny w surowicy krwi przy przyjęciu ($p=0,022$), 3-krotnie częściej u chorych z nieprawidłowym przepływem w naczyniu odpowiedzialnym za zawał po zabiegu ($p=0,007$).

Analiza jednoczynnikowa ujawniła, że następujące parametry: wiek chorego ≥ 65 lat, czas opóźnienia leczenia $>4,0$ h, nieprawidłowe stężenie kreatyniny przy przyjęciu, występowanie wstrząsu kardiogenego przy przyjęciu, przynależność do grupy wysokiego ryzyka wg skali GRACE, brak wszczepienia stentu do tętnicy odpowiedzialnej za zawał, okazały się zwiększać istotnie ryzyko nieskutecznej reperfuzji nasierdziowej. Natomiast w

wyniku analizy wieloczynnikowej okazało się, że niezależnymi czynnikami przewidującymi wystąpienie zjawiska nieskutecznej reperfuzji tkankowej po zabiegu były: przednia lokalizacja zawału, podwyższony poziom kreatyniny w surowicy krwi przy przyjęciu, nieprawidłowy przepływ nasierdziowy (TIMI<3) po zabiegu w tętnicy odpowiedzialnej za zawał.

W całej badanej grupie śmiertelność całkowita wyniosła: 6,2% dla okresu hospitalizacji, 9,1% w obserwacji 30-dniowej oraz 13,5 po roku od zachorowania. Wskaźnik śmiertelności wewnątrzszpitalnej wśród pacjentów z grupy transportowanych bezpośrednio z miejsca zachorowania w porównaniu z grupą pozostałych pacjentów, okazał się być nieznamienne wyższy (7,8% vs. 4,9%, $p=0,407$), natomiast w poszpitalnej jednorocznej obserwacji pacjenci transportowani bezpośrednio z miejsca zachorowania do ZKI w porównaniu z pozostałymi chorymi umierali 2-krotnie rzadziej (5,3% vs. 10,2%, $p=0,16$). Po roku obserwacji poszpitalnej objawy niewydolności serca występowały rzadziej u chorych przywiezionych bezpośrednio z miejsca zachorowania (5,6% vs. 12,5%, $p=0,09$).

Wskaźniki śmiertelności wewnątrzszpitalnej, 30-dniowej i 1-roczej, wszystkie były znamienne wyższe u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek przy przyjęciu ($p<0,001$ dla wszystkich porównań). Ponadto, w grupie chorych obserwowanych przez okres 1-roku od chwili wypisu, pacjenci z upośledzoną funkcją nerek ponad 2,5-krotnie częściej umierali bądź rozwijali objawy niewydolności serca w porównaniu do tych z prawidłową funkcją nerek (34,5% vs 12,9%, $p=0,007$).

Chorzy z nieskuteczną reperfuzją tkankową po zabiegu blisko 2-krotnie częściej umierali zarówno w obserwacji wczesnej jak i odległej. Co więcej, chorzy ci w porównaniu z grupą chorych z prawidłową reperfuzją miokardium, prawie 2-krotnie częściej umierali bądź rozwijali objawy niewydolności serca w jednorocznej obserwacji poszpitalnej (35,5% vs. 18,3%, $p=0,032$).

Niezależnymi czynnikami predykcyjnymi śmiertelności 1-roczej po zabiegu okazały się: wiek pacjenta powyżej 65 lat, opóźnienie systemowe dłuższe od 120 minut, obecność przy przyjęciu objawów niewydolności serca w klasie Killipa>1, wywiad cukrzycy, nieprawidłowy przepływ nasierdziowy w tętnicy odpowiedzialnej za zawał po zabiegu (TIMI <3) i upośledzona funkcja nerek przy przyjęciu.

Natomiast w analizie wieloczynnikowej, niezależnymi parametrami przewidującymi wystąpienie zgonu bądź rozwoju niewydolności serca w obserwacji poszpitalnej w okresie 1-roku okazały się: wiek, obecność objawów niewydolności serca przy przyjęciu w klasie Killipa >1, wywiad cukrzycy, brak skutecznej reperfuzji tkankowej i transport za pośrednictwem SOR szpitali rejonowych.

Uzyskane wyniki pozwoliły na postawienie następujących wniosków końcowych dobrze korespondujących z celami rozprawy.

1. Wprowadzenie systemu teletransmisji zapisu EKG i bezpośredniego transportu chorych z STEMI z miejsca zachorowania oraz utworzenie niezależnego punktu przyjęć pacjentów w ZKI wiąże się ze znaczącym skróceniem zarówno całkowitego opóźnienia leczenia jak i opóźnienia systemowego.
2. Bezpośredni transport chorych do ZKI i opóźnienie systemowe nieprzekraczające 120 minut wiążą się z lepszym rokowaniem odległym pacjentów z STEMI leczonych interwencyjnie.
3. Podwyższony poziom kreatyniny w surowicy krwi przy przyjęciu (a nie wartość GFR), obok przedniej lokalizacji zawału i braku przywrócenia prawidłowego przepływu nasierdziowego w tętnicy odpowiedzialnej za zawał, ma niekorzystny wpływ na skuteczność reperfuzji tkankowej miokardium u chorych z STEMI leczonych pPCI.
4. Upośledzona funkcja nerek i nieskuteczna reperfuzja tkankowa po zabiegu pPCI, wiążą się z gorszym rokowaniem odległym pacjentów z STEMI.
5. Wiek pacjenta, obecność objawów niewydolności serca w klasie Killipa >1 przy przyjęciu, wywiad cukrzycy oraz brak przywrócenia prawidłowego przepływu nasierdziowego w tętnicy odpowiedzialnej za zawał, wszystkie wpływają na pogorszenie rokowania chorych z STEMI leczonych interwencyjnie.
6. Jednym z patomechanizmów odpowiedzialnych za gorsze rokowanie pacjentów z STEMI leczonych pPCI, u których w chwili przyjęcia rozpoznaje się upośledzoną funkcję nerek, może być jej niekorzystny wpływ na skuteczność reperfuzji na poziomie tkankowym miokardium.

Reasumując stwierdzam, że praca doktorska lek. med. Dariusza Karwowskiego została bardzo dobrze zaplanowana i konsekwentnie wykonana. Napisana jest poprawnym językiem i dostarcza licznych ciekawych spostrzeżeń, popartych dobrym opracowaniem statystycznym.

Rozprawa lek. med. Dariusza Karwowskiego, wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. med. Marcina Demkowskiego jest ciekawym opracowaniem ważnego problemu klinicznego. Doktorant posługując się prawidłową metodyką badawczą, zrealizował postawiony sobie cel pracy. Rozprawa ta posiada spore wartości zarówno poznawcze jak i praktyczne, a wcześniej podnoszone przeze mnie uwagi nie pozbawiają pozytywnych walorów tej pracy. Tak więc w mojej opinii rozprawa doktorska lek. med. Dariusza Karwowskiego spełnia warunki stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych w dziedzinie kardiologii. Na tej podstawie zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Kardiologii w Aninie o dopuszczenie autora rozprawy, lek. med. Dariusza Karwowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
KLINIKI KARDIOLOGII INWAZYJNEJ
prof. dr hab. n. med. Robert J. Gil