

Prof. dr hab.n.med. Katarzyna Mizia-Stec
I Katedra i Klinika Kardiologii
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. Ziołowa 45-47
40-635 Katowice

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. Jarosława Karwowskiego

Temat rozprawy: „Ostre całkowite zamknięcie tętnicy wieńcowej odpowiedzialnej za zawał u pacjentów z zawałem serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST”.

Pomimo olbrzymiego postępu jaki dokonał się w zakresie wiedzy podstawowej oraz klinicznej dotyczącej patogenezy i leczenia ostrych zespołów wieńcowych (ACS) nadal jest wiele sytuacji klinicznych odbiegających od zasad standardowego leczenia. Takie sytuacje wymagają swoistego postępowania, które nie zawsze jest jasno określone.

Do takich problemów należy potwierdzenie w koronarografii zamknięcia tętnicy odpowiedzialnej za zawał, w grupie chorych, u których według naszej wiedzy oczekujemy zachowanej drożności naczynia, a taką grupą są chorzy z zawałem serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (NSTEMI).

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska Jarosława Karwowskiego dotyczy tego problemu. Jest to temat ważny w kardiologii inwazyjnej. W dysertacji i w publikacjach, które na jej bazie powstały, po raz pierwszy w Polsce określono skalę i znaczenie tego zjawiska. Warto podkreślić, że realizacja tej dysertacji była możliwa dzięki wykorzystaniu danych polskiego rejestru ACS.

Dysertacja przygotowana jest zgodnie z wymogami stawianymi tego rodzaju pracom - zawarta jest na 143 stronach – układ pracy jest typowy, praca zawiera następujące rozdziały: Wstęp, Cele Pracy, Metodykę, Dyskusję, Wnioski, Streszczenie i Piśmiennictwo. Pracę uzupełniają Objaśnienia skrótów, Spis Tabel i Spis Rycin zamieszczone na wstępie. Redakcyjny podział pracy na rozdziały, ich wzajemne proporcje nie budzą zastrzeżeń – nienaganny układ graficzny i rzetelna praca edytorska.

Lektura Wstępu przygotowuje czytelnika do analizy dalszej części rozprawy oraz uzasadnia kierunek prowadzonych badań. We wstępie Doktorant przedstawia podstawowe pojęcia z zakresu ACS – definiuje ACS, zamieszcza analizę zmian patofizjologicznych miażdżycy i ACS, ich epidemiologię, diagnostykę, zasady leczenia inwazyjnego oraz rokowania po ACS.

Z dużym zainteresowaniem przeczytałam rozdział dotyczący patofizjologii miażdżycy i uszkodzenia miokardium w przebiegu zaburzeń perfuzji. Podobnie bardzo wysoka ocena dotyczy ostatniej części wstępu, w której Doktorant uzasadnia podjęcie badań własnych.

Główna hipoteza badawcza dysertacji dotyczy znaczenia rokowniczego ostrego zamknięcia tętnicy wieńcowej u chorych z NSTEMI. Weryfikacja tej hipotezy stanowi cel główny pracy. Cele dodatkowe uwzględniały określenie znaczenia rokowniczego przepływu TIMI 2 w tętnicy odpowiedzialnej za zawał w NSTEMI oraz porównanie wpływu ostrego zamknięcia tętnicy odpowiedzialnej za zawał w NSTEMI i STEMI. Doktorant sprecyzował cele szeroko i ambitnie. W sposób wielokierunkowy wykorzystał bazę danych, w oparciu o którą realizował projekt.

W metodyce pracy Doktorant podał precyzyjne dane na temat Ogólnopolskiego Rejestru Ostrych Zespołów Wieńcowych (PL-ACS) – wieloośrodkowy, prospektywny, obserwacyjny rejestr wprowadzony przez Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu, w którym od 2003 roku uczestniczą ośrodki zajmujące się leczeniem ACS w Polsce. Przedstawił zasady prowadzenia rejestru, kolejne jego uaktualnienia oraz rejestrowe definicje powikłań wewnątrzszpitalnych. W oparciu o tą bazę wyodrębnił dane użyteczne dla realizacji celu pracy – wyniki pracy uwzględniają analizę NSTEMI u 2767 pacjentów leczonych inwazyjnie w 2008 roku, w tym ok. 25% chorych z całkowitym zamknięciem tętnicy odpowiedzialnej za zawał. Doktorant bardzo trafnie zastosował kryteria wyłączenia, co pozwoliło z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć przewlekłe zwężenie tętnicy wieńcowej za zmianę odpowiedzialną za zawał. W sposób uporządkowany przedstawił kolejne zakresy danych objęte analizą w odniesieniu do jej kolejnych kroków tzn. realizacji kolejnych celów pracy. Praca powstawała przez wiele lat – wstępne jej podsumowania były prezentowane na Kongresach ESC i PTK w 2013 roku.

Analiza statystyczna została dostosowana do postawionego celu badań.

Wyniki pracy przedstawiono na 37 stronach z wykorzystaniem 22 tabel i 10 rycin.

W odniesieniu do celu głównego pracy Doktorant wykazał istotne różnice między chorymi z TIMI 0 vs TIMI 1-3 w zakresie wieku, częstości występowania schorzeń współistniejących, używek, opóźnienia od przyjęcia do angioplastyki, odchyień w badaniach laboratoryjnych, zmian w zakresie EKG, TTE oraz rodzaju tętnicy dozawałowej. Wyniki te dobrze scharakteryzowały populację chorych z NSTEMI i zamkniętą tętnicą dozawałową oraz pozwoliły wyodrębnić niezależne pozytywne (lokalizacja IRA w tętnicy okalającej) oraz negatywne (zmiana w LAD, wiek, nadciśnienie tętnicze, choroby płuc) czynniki prognostyczne dla wystąpienia IRA. Co istotne, ta grupa cechowała się wyższą śmiertelnością wewnątrzszpitalną i trzydziestodniową.

Realizacja drugiego celu pracy pozwoliła określić znaczenie efektu angioplastyki tętnicy odpowiedzialnej za zawał. Rezultaty angioplastyki wieńcowej były bardzo dobre: u 94,5% chorych przepływ był optymalny (TIMI 3), u 3,3% chorych uzyskano TIMI 0-1, u 2,2% chorych TIMI 2. Jak należało przypuszczać, wynik TIMI 3 wiązał się z istotnie mniejszą śmiertelnością we wszystkich interwałach czasowych. Co istotne, przepływ finalny nieoptymalny – TIMI 0-1-2 zwiększał istotnie śmiertelność, przy czym stopień upośledzenia przepływu nie różnicował istotnie śmiertelności.

Niezależnymi pozytywnymi predyktorami przepływu TIMI 3 były: TIMI 2-3 przed procedurą, wywiad rodzinny choroby wieńcowej, wyższa frakcja wyrzutowa komory lewej. Negatywne czynniki rokownicze to: niewydolność serca w wywiadzie, zmiany typu C, zabieg bez implantacji stentu.

Porównanie NSTEMI z STEMI stanowiło trzecią część dysertacji. Badane populacje różniły się częstością lokalizacji tętnicy odpowiedzialnej za zawał – w kohorcie pacjentów z NSTEMI najczęstszą tętnicą odpowiedzialną za zawał była tętnica okalająca; w kohorcie ze STEMI prawa tętnica wieńcowa. Analiza lokalizacji niedrożności wykazała jej znaczenie prognostyczne w zakresie tętnicy okalającej dla wstępowania zgonu w populacji NSTEMI i STEMI; w zakresie tętnicy zstępującej przedniej jedynie w populacji STEMI. Rozbudowane wyniki przeprowadzonych wielokierunkowych analiz zostały bardzo trafnie podsumowane w końcowej części rozdziału.

W Dyskusji Autor odniósł wyniki do danych literaturowych. Wykorzystał najnowsze dane dotyczące ACS. Dyskusję poprowadził w sposób usystematyzowany dedykując kolejnym problemom kolejne rozdziały. W każdym z rozdziałów Doktorant najpierw podsumowuje krótko swoje wyniki, a następnie przeprowadza dyskusję w oparciu o dostępne piśmiennictwo. Dyskusję czyta się z przyjemnością pomimo dużej ilości danych, którą Doktorant starał się przedyskutować.

Warto podkreślić, że dyskusję kończą dwa ważne rozdziały: *Ograniczenia badania* – kolejna zaleta dobrze napisanej dysertacji naukowej oraz *Podsumowanie dyskusji. Implikacje kliniczne*. Ograniczenia wynikają głównie z retrospektywnego charakteru badań oraz ze specyfiki bazy danych, którą dysponował Doktorant. Rejestr PL-ACS ma szereg zalet, ale jak każdy rejestr nie gromadzi szczegółowych danych klinicznych zbieranych w randomizowanych badaniach prospektywnych.

Pracę wieńczy 7 wniosków, które odpowiadają wyznaczonym celom pracy i ściśle odnoszą się do wyników uzyskanych w trakcie realizacji projektu. Można rozważyć, czy bardziej ogólna ich forma, w mniejszym stopniu będąca przedstawieniem wyników, nie byłaby lepszym rozwiązaniem.

Szczególnie wartościowym jest wniosek 7 wskazujący na wysoką częstość występowania niedrożności gałęzi okalającej u chorych z NSTEMI, jej niekorzystne znaczenie rokownicze, a równocześnie ograniczenia diagnostyki elektrokardiograficznej zawału STEMI w tej grupie.

Właściwie dobrane piśmiennictwo ułożone według kolejności cytowań liczy 168 pozycji, w tym większość z ostatnich 5 lat.

Chciałabym podkreślić, że oceniana rozprawa doktorska została opracowana nienagannie pod względem estetycznym i technicznym. Budzi wielki szacunek rzetelność przeprowadzonych analiz oraz perfekcyjna forma przedstawienia wyników pracy.

W trakcie przygotowywania recenzji stwierdziłam jedynie drobne uchybienia, które w niczym nie umniejszają bardzo wysokiej oceny pracy:

- Doktorant przedstawiając wyniki pracy posługuje się terminami, np. „glukoza przy przyjęciu”, „poziom hemoglobiny przy przyjęciu” – sugerowałabym, aby stosować termin „stężenie”.

Inne ograniczenie, którym w przypadku glukozy jest brak informacji na temat rodzaju materiału pobranego do badania (krew włośniczkowa, krew żylna), wynika z ograniczeń danych rejestrowych.

- Doktorant posługuje się skrótami, których listę możemy znaleźć na początku pracy – prosiłabym, aby ujedynolnić stosowane skróty (np. tętnica zstępująca przednia – LAD, GZP str. 81).
- Drobne błędy literowe (np. śmiertelność – strona 76).

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. Jarosława Karwowskiego

Temat rozprawy: „Ostre całkowite zamknięcie tętnicy wieńcowej odpowiedzialnej za zawał u pacjentów z zawałem serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST”.

stanowi dobrze opracowaną dysertację poświęconą istotnemu i aktualnemu problemowi w kardiologii. Praca spełnia wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych, a równocześnie stanowi materiał, który może być podstawą publikacji w czasopiśmie naukowym.

Warto podkreślić, że dane objęte dysertacją Doktorant opublikował w formie 3 artykułów oryginalnych w czasopismach z Listy Filadelfijskiej. Współautorami publikacji obok Promotora Pracy – Pani Prof. Hanny Szwed są wiodący polscy Kardiolodzy - twórcy rejestru PL-ACS. Jest to niewątpliwe osiągnięcie Doktoranta, które zapewnia mu rozpoznawalność wśród kardiologów inwazyjnych zajmujących się tą tematyką w Polsce.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty **pracę oceniam bardzo wysoko i zgłaszam wniosek o jej wyróżnienie.**

Równocześnie mam zaszczyt przedstawić **Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu Kardiologii w Warszawie** wniosek o dopuszczenie lek. Jarosława Karwowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Katowice, 2.07.2017r.

KIEROWNIK
I Katedry i Kliniki Kardiologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
prof. dr hab. n. med. Katarzyna Mizia-Steć.....
.....
podpis