KATEDRA I KLINIKA KARDIOLOGII
Uniwersytet Medyczny
ul. M. Skłodowskiej - Curie 24 A
15-276 Białystok

CARDIOLOGY DEPT.
Medical University
M. Sklodowska - Curie str. 24 A
15-276 **Bialystok, Poland**

Tel. (+48 85) 7468656, Fax (+48 85) 7468604
Kierownik: Prof. dr n. med. WŁODZIMIERZ J. MUSIAŁ

Recenzja

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. med. Wojciecha Majdy pt. „ Znaczenie rokownicze zakresu rewaskularyzacji u chorych po przebytych ostrych zespołach wieńcowych z wielonaczyniową chorobą wieńcową. Obserwacja prospektywna jednoośrodkowa."

Wielonaczyniowa choroba wieńcowa jest zjawiskiem częstym. W przypadku ostrych zespołów wieńcowych (OZW) rozpoznaje się ją nawet u 50% pacjentów. Stwierdzenie u chorego w koronarografii zmian wielonaczyniowych niesie określone implikacje kliniczne, a wybór optymalnego postępowania nadal stanowi przedmiot dyskusji. Dotyczy to szczególnie pacjentów z zawałem serca z uniesieniem jak i bez odcinka ST (typu STEMI i NSTEMI), którzy wymagają podjęcia pilnej decyzji. Wybór rodzaju i zakresu interwencji oraz czasu jej przeprowadzenia dokonywane są zwykle *ad hoc* przez operatora lub po konsultacji kardiogrupy (ang *Heart team*). Warto podkreślić, że chorzy ze zmianami wielonaczyniowymi w przebiegu OZW stanowią niejednorodną populację, stąd sposób postępowania może być różny. W pierwszej kolejności obejmuje angioplastykę wieńcową, rzadziej rewaskularyzację kardiochirurgiczną, czy postępowanie hybrydowe. W przypadku angioplastyki w rachubę wchodzi postępowanie jednoczasowe lub etapowe z zakładaną całkowitą lub niecałkowitą rewaskularyzacją, przy czym kryteria wyboru odpowiedniej strategii leczenia nie są jednoznacznie określone. W piśmiennictwie znaleźć można doniesienia o wyższości jednej metody nad drugą jak i stanowisko odmienne. Są też opinie ich równoważności. Kontrowersje wzbudza pytanie czy całkowitej rewaskularyzacji powinno się dokonać jednoczasowo czy też etapami. O napotykanych w tym zakresie trudnościach pisze doktorant we wstępie.

W świetle przedstawionych faktów podjęcie przez lek med. Wojciecha Majdę problematyki zmian wielonaczyniowych u chorych z OZW jako tematu rozprawy

doktorskiej uważam za aktualne i celowe. Decydują o tym zarówno wartości praktyczne, jak i aspekty poznawcze, a badanie wpisuje się w nurt żywych dyskusji, toczących się w piśmiennictwie.

Doktorant postanowił odpowiedzieć na pytane jak zakres rewaskularyzacji wieńcowej wpływa na rokowanie pacjentów z wielonaczyniową chorobą wieńcową po ostrym zespole wieńcowym (OZW). Trzy szczegółowe cele badania obejmowały: analizę demograficznych i klinicznych czynników ryzyka wpływających na rokowanie po OZW u chorych z wielonaczyniową chorobą wieńcową poddanych całkowitej oraz niepełnej rewaskularyzacji, ocenę w oparciu o badania nieinwazyjne (24-godzinną rejestrację ekg, próbę wysiłkową oraz badanie echokardiograficzne), potencjalnych czynników warunkujących wystąpienie zdarzeń sercowo-naczyniowych po OZW, określenie powikłań w okresie hospitalizacji i rocznej obserwacji w tej grupie chorych.

Cele pracy zostały jasno i precyzyjnie określone. Jednoośrodkowym elegancko zaplanowanym i przeprowadzonym badaniem o charakterze obserwacyjnym objął 153 kolejnych pacjentów poddanych koronarografii z powodu podejrzenia OZW. Wyodrębnił 2 grupy chorych: 53 osoby z chorobę jednonaczyniową oraz 97 osób z wielonaczyniową chorobą wieńcową. W ramach prospektywnej obserwacji poszpitalnej przeprowadził wizyty kontrolne po 6 i 12 miesiącach. Obejmowały one badanie podmiotowe i przedmiotowe, 24-godzinną rejestrację ekg metodą Holtera, próbę wysiłkową oraz przezklatkowe badanie echokardiograficzne. Postępowanie diagnostyczno/terapeutyczne było zgodne z aktualnymi standardami. Doktorant rejestrował, istotne zdarzenia: zgony (z przyczyn sercowych i pozasercowych), ponowne OZW, zabiegi angioplastyki i CABG inne zdarzenia sercowo-naczyniowe oraz powikłania leczenie. Punkty końcowe badania obejmowały: całkowitą liczbę zgonów, zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz złożony punkt końcowy: zgony sercowo-naczyniowe i ponowne OZW.

Analiza statystyczna została przeprowadzona z zastosowaniem nowoczesnych, adekwatnych metod. Jednakże ich użycie oraz uzyskane wyniki ogranicza mała liczebność badanej populacji.

Doktorant wykazał, że w 90 osobowej grupie chorych z OZW i wielonaczyniową chorobą wieńcową w okresie hospitalizacji i miesiąca od wypisu ze szpitala całkowitą rewaskularyzację uzyskano u 1/3 pacjentów, większość bo 2/3 chorych nie miała

pełnej rewaskularyzacji. Obie badane grupy były porównywalne pod względem danych demograficznych i klinicznych, w tym czynników ryzyka. Dane te jednoznacznie pokazują krajową rzeczywistość - trudności w przeprowadzeniu pełnej, szczególnie wczesnej, rewaskularyzacji. Wynikać to może z różnych przyczyn, w tym zasad finansowania procedur kardiologii inwazyjnej.

Nie było między grupami różnic odnośnie odpowiedzialnej za zawał tętnicy wieńcowej, natomiast w grupie z niepełną rewaskularyzacją znamiennie częściej występowały zmiany w 3 i więcej naczyniach, a także przypadki przewlekłego zamknięcia tętnic.

W obu grupach w trakcie hospitalizacji i 30 dniowej obserwacji nie było zgonów. W przypadku całkowitej rewaskularyzacji nie odnotował zgonów w dalszej, 12-miesięcznej obserwacji. Natomiast całkowita roczna śmiertelność u chorych z częściową rewaskularyzacją wyniosła 13%. Także złożony punkt końcowy występował częściej, choć bez statystycznej znamienności. Doktorant tłumaczy to bardziej zaawansowaną miażdżycą oraz przewlekłą niedrożnością tętnic. Przewlekła okluzja tętnicy jest uznanym w piśmiennictwie czynnikiem obciążającym rokowanie, najsilniejszym niezależnym wskaźnikiem niepełnej rewaskularyzacji. Niezależne wskaźniki wystąpienia złożonego punktu końcowego stanowiły brak pełnej rewaskularyzacji oraz STEMI ściany przedniej.

Pomimo, że w grupie z niepełną rewaskularyzacją zanotował w rocznej obserwacji wyższą częstość wszystkich powikłań, to w odniesieniu do poszczególnych ich rodzajów nie osiągnęło to znamienności statystycznej. Wyniki 24-godzinnego monitorowania ekg oraz badania echokardiograficznego nie różniły się między grupami. Ciekawe jest, że w obu, w tym także u chorych z pełną rewaskularyzacją, doszło w badaniu echo do istotnego powiększenie średniego wymiaru rozkurczowego jak i objętości końcowo-rozkurczowej lewej komory, ale bez różnic między grupami. Nie było także istotnych zmian frakcji wyrzutowej lewej komory pomiędzy grupami. Dodatni czy nie diagnostyczny wynik testu wysiłkowego rzadziej występował w przypadku chorych z pełną rewaskularyzacją.

Układ pracy liczącej 100 stron druku komputerowego, składającej się z 9 rozdziałów, wykazu skrótów, polskiego i angielskiego streszczenia, spisu tabel i rycin oraz piśmiennictwa jest typowy. We wstępie doktorant przedstawia rozwój kardiologii

inwazyjnej, omawia leczenie chirurgiczne choroby wieńcowej, charakteryzuje ostre zespoły wieńcowe ze szczególnym uwzględnieniem choroby wielonaczyniowej. Rozdział kończy omówieniem podstawowych nieinwazyjnych metod oceny chorych po przebytym OZW. We wstępie za szczególnie ważny uważam rozdział dokumentujący miejsca angioplastyki u chorych z zmianami wielonaczyniowymi w przebiegu OZW i wyniki całkowitej i niecałkowitej rewaskularyzacji. Z kolei część informacji powtarza znane dane podręcznikowe i wydaje się zbędna. Cele pracy określne zostały jasno i precyzyjne, znajdują uzasadnienie zarówno z punktu widzenia poznawczego jak i praktycznego. Starannie opracowane wyniki, zilustrowano w postaci 9 rycin i 19 tabel

W dyskusji doktorant uzasadnia potrzebę podjętych badań. Omawia uzyskane wyniki i porównuje je z innymi publikowanymi, szczególnie danymi z *Narodowej Bazy Danych Zawałów Serca*, wiodącego polskiego rejestru dotyczącego OZW. Zwraca uwagę na liczne ograniczenia utrudniające porównanie wyników leczenia chorych z chorobą wielonaczyniową. Szczegółowo przedstawia korzyści i ograniczenia różnych strategii postępowania w przypadku zmian wielonaczyniowych. Ustosunkowuje się do klinicznej wartości nieinwazyjnych testów pomocniczych (24-godzinnego monitorowania EKG, próby wysiłkowej oraz badania echo) w wyodrębnieniu chorych ze zmianami wielonaczyniowymi o wyższym zagrożeniu i gorszym rokowaniu po OZW. Na koniec omawia ograniczenia własnego badania. Podkreśla jednoośrodkowy, obserwacyjny, bez randomizacji jego charakter, czego następstwem była stosunkowo mała liczebność analizowanych grup. Osłabiło to wymowę dokonanych analiz statystycznych. Także dynamiczny rozwój kardiologii inwazyjnej z wprowadzeniem coraz doskonalszych modeli stentów czy nowych metod diagnostycznych (np. IVUS i FFR) mógł wpłynąć na aktualne wyniki leczenia. Uważam, że dyskusja jest rzeczowa i prowadzona na odpowiednim poziomie.

Z pracy wynikają logiczne wnioski odpowiadające na postawione w celach pytania. Doktorant zwraca uwagę, że mimo wysokiej skuteczności leczenia interwencyjnego, u znacznej liczby chorych z OZW wystąpiły zdarzenia sercowo-naczyniowe i inne powikłania zarówno w fazie szpitalnej jak i dalszej rocznej obserwacji. Spostrzeżenia te korespondują z wynikami raportu opracowanego na podstawie Narodowej Bazy Danych Zawałów Serca AMI-PL 2009-2012

obejmującego ponad 300 tys. chorych. Jego autorzy stwierdzili, że dzięki systemowi inwazyjnego leczenia zawału serca, udało się w 2-gim dziesięcioleciu XXI wieku obniżyć śmiertelność wewnątrzszpitalną chorych do 10%. Jest ona porównywalna do Niemiec czy Szwecji. Niestety po roku od hospitalizacji umiera w Polsce prawie tyle samo osób, co podczas ostrej fazy zawału 19,5%. Jedną z przyczyn jest brak dalszej rehabilitacji i kompleksowej opieki kardiologicznej. Specjalista kardiolog widzi chorego mniej niż 2 razy w roku, a rehabilitacji poddawany jest tylko co 4-ty pacjent. Porównując te dane pacjenci objęci obserwacją przez doktoranta mieli po ostrym zespole wieńcowym lepszą opiekę i minimum 3 (po 1, 6 i 12 miesiącach) wizyty kontrolne. Nie znalazłem w pracy informacji odnośnie rehabilitacji pozawałowej. Złą sytuację ma poprawić nowy projekt kompleksowej opieki nad pacjentem po OZW polegający na finansowaniu rehabilitacji i ściślejszego nadzoru kardiologicznego przez okres roku.

Za ważne, wynikające z przeprowadzonego przez doktoranta badania, uważam wykazanie znaczenia całkowitej rewaskularyzacji w chorobie wielonaczyniowej. Obserwacje autora dowodzą, że pozostawienie istotnych zwężeń u chorych z OZW pogarsza rokowanie, zwiększając ryzyko powikłań; ogólnej liczby zgonów, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz kolejnego OZW. Jest to zgodne z wynikami najnowszych badań; programu CvLPRIT (*Complete vs Lesion-Only Revascularization in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for STEMI and Multivessel Disease*) oraz rejestru SCAAR (*Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry*). Brak pełnej rewaskularyzacji oraz zawał ściany przedniej stanowiły w materiale doktoranta dwa niezależne wskaźniki wystąpienia złożonego punktu końcowego: zgonu s-n oraz ponownego OZW. Identyfikacja zawału ściany przedniej jako niekorzystnego czynnika rokowniczego w przypadku OZW i choroby wielonaczyniowej jest jego oryginalnym spostrzeżeniem. Tak więc w chorobie wielonaczyniowej oprócz tętnicy odpowiedzialnej za OZW należy rozważyć angioplastykę także innych naczyń, ale z uwzględnieniem indywidualnych w każdym przypadku uwarunkowań anatomicznych i klinicznych.

Zwraca uwagę solidny, oparty na gruntownych podstawach klinicznych warsztat pracy, co jest z pewnością zasługą doktoranta, ale wynika też z osoby promotora. Z

obowiązku recenzenta proponuję zastąpienie niezbyt szczęśliwego określenia „zgon całkowity" terminem „całkowita liczba zgonów".

W podsumowaniu uważam, że doktorant wywiązał się ze swojego zadania odpowiadając na postawione pytanie, jak zakres rewaskularyzacji wieńcowej wpływa na rokowanie chorych z wielonaczyniową chorobą wieńcową po ostrym zespole wieńcowym. W oparciu o zgromadzony materiał (90 osobową grupę chorych) nie był w stanie przesądzić o przewadze całkowitej i niecałkowitej rewaskularyzacji. Wykazał przy tym umiejętność właściwego podejścia i analizy problemu klinicznego oraz samodzielnego jego rozwiązania, a także niezbędną dojrzałość i krytycyzm naukowy.

Z przyjemnością stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa lek. med. Wojciecha Majdy spełnia warunki stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych. Upoważnia mnie to do przedstawienia Wysokiej Radzie Instytutu Kardiologii w Warszawie wniosku o dopuszczenie kandydata do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Białystok 27-02-2017 r.