

prof. dr hab. n. med. Zenon Gawor

Łódź , 03.03.2017

Oddział Kardiologiczny

Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum

Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi

ul. Pabianicka 62

91-543 Łódź ;

Akademia Humanistyczno-Ekonomiczna w Łodzi

Wydział Humanistyczny/kierunek pielęgniarstwo

ul. Sterlinga 26

90-212 Łódź

### **RECENZJA**

***rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. med. Małgorzaty Mikołajczyk pt. „Ocena rokowania w grupie chorych z niestabilną chorobą wieńcową lub ostrym zespołem bez uniesienia odcinka ST z wielonaczyniową chorobą wieńcową w zależności od metody rewaskularyzacji PCI vs CABG- rokowanie wczesne i odległe w obserwacji rocznej”.***

Celem badań ,składających się na recenzowaną rozprawę doktorską lek. med. Małgorzaty Mikołajczyk , było porównanie częstości występowania złożonego punktu końcowego (MACE) u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową (UA) i zawałem serca bez uniesienia odcinka ST ( NSTEMI) z obecnością zmian wielonaczyniowych w tętnicach wieńcowych poddanych rewaskularyzacji wieńcowej za pomocą przezskórnej angioplastyki wieńcowej lub leczenia kardiochirurgicznego . Pacjentów objęto obserwacją badawczą przez rok czasu a złożony punkt końcowy obliczono zarówno dla obserwacji 30 dniowej oraz dwunastomiesięcznej.

Problem wyboru najlepszej metody leczenia u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca był , jest i prawdopodobnie będzie podstawowym dylematem postępowania lekarzy kardiologów i kardiochirurgów . Jest on szczególnie trudny w stanach nagłych ,takich jak ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST u pacjentów z obecnością zmian wielonaczyniowych w tętnicach wieńcowych serca. Mając do wyboru leczenie zachowawcze oraz generalnie dwie metody rewaskularyzacji wieńcowej , a mianowicie przezskórną

plastykę tętnic wieńcowych lub zabieg kardiochirurgiczny, lekarski zespół kardiologiczno-kardiochirurgiczny musi uwzględniać przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych wiele elementów z zakresu indywidualnej charakterystyki klinicznej pacjenta oraz wykonanych badań. Od tej decyzji, podejmowanej w ostrym okresie, zależy w dużej mierze przyszły los pacjenta.

W piśmiennictwie istnieje wiele prac badawczych zajmujących się opracowaniem modeli matematyczno-statystycznych, określających stratyfikację ryzyka niekorzystnych następstw u pacjentów ze stabilną i niestabilną chorobą niedokrwienną serca.

Podobnie jak każdy model oceny prognozy, tak również modele stratyfikacji ryzyka zgonu w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST, mają swoje istotne ograniczenia. Przykładów uniwersalnych ograniczeń tworzonych modeli prognozowania doświadczamy prawie, że codziennie, na przykład w zakresie klimatu i pogody. Mimo wprowadzenia do takich modeli prognozowania setek bądź tysięcy danych wyjściowych nie możemy mieć ostatecznej, absolutnie pewnej charakterystyki prognozy.

Istnieje więc stała konieczność usprawniania dotychczasowych modeli prognozowania oraz ryzyka, w tym szczególnie modeli stratyfikacji ryzyka w ostrych zespołach wieńcowych, między innymi w związku ze stałym wprowadzaniem w tej dziedzinie nowych metod leczenia i technologii medycznych.

O wczesnych i odległych efektach zastosowanych metod terapii rewaskularyzacyjnych w znacznym stopniu decyduje organizacja opieki kardiologiczno-kardiochirurgicznej w danym ośrodku oraz jej poziom fachowy i sprzętowy. Tych cech powszechnie stosowane modele stratyfikacji ryzyka nie uwzględniają. Istnieje potrzeba by każdy ośrodek kardiochirurgiczno-kardiologiczny miał dobre opracowania, określające własne ryzyko tego typu procedur.

Powinny one być dostępne nie tylko dla organizatorów opieki zdrowotnej ale przede wszystkim dla pacjentów i ich rodzin.

Praca doktorska lek. med. Małgorzaty Mikołajczyk wpisuje się w trendy badawcze w tym zakresie.

Została wykonana w Oddziale Kardiologii oraz Oddziale Kardiochirurgii Mazowieckiego Szpitala Specjalistycznego w Radomiu.

Rozprawa doktorska lek. med. Małgorzaty Mikołajczyk ma układ typowy. Składa się z 12 rozdziałów, które obejmują: wstęp, cel pracy, metodykę, opracowanie danych statystycznych, wyniki, dyskusję, wnioski, streszczenie, wykaz tabel, wykaz rycin, wykaz stosowanych skrótów i piśmiennictwo. Zawiera 103 strony maszynopisu oraz 20 tabel i 17 rycin.

Badania ,będące podstawą rozprawy doktorskiej, zostały przeprowadzone w latach 2012-2013. Włączono do nich 129 pacjentów z niestabilną dławicą piersiową (UA) i zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI). U tych pacjentów stwierdzono w wykonanej koronarografii wielonaczyniową chorobę tętnic wieńcowych serca . Zostali oni zakwalifikowani do wykonania procedur rewaskularyzacyjnych w zakresie kardiologii interwencyjnej lub kardiochirurgii . Podstawowym podanym kryterium wyłączenia z badań było współlistnienie ciężkiej wady serca ,kwalifikującej się wyłącznie do leczenia kardiochirurgicznego.

Badaniami nie objęto pacjentów z niestabilną dławicą piersiową i zawałem serca bez uniesienia odcinka ST z wielonaczyniową chorobą tętnic wieńcowych serca , zakwalifikowanych po wykonanej koronarografii do leczenia zachowawczego.

Koronarografia była wykonywana przez kardiologa dysponującego certyfikatem Asocjacji Interwencji Sercowo-Naczyniowych PTK na angiografie Optima IGS 320.

Nie analizowano odstępów czasowych typu początek dolegliwości bólowych u pacjenta a moment wykonania koronarografii oraz rodzajów zastosowanej farmakoterapii przed wykonanymi zabiegami rewaskularyzacyjnymi.

Kwalifikację do określonego typu zabiegu rewaskularyzacyjnego dokonywał zespół specjalistów ( zwany Heart Team) złożony z kardiologa interwencyjnego , kardi chirurga , kardiologa ogólnego oraz lekarza prowadzącego . Podczas kwalifikacji uwzględniano punktację skal ryzyka EuroSCORE II i SYNTAX oraz zgodę pacjenta na określony typ zabiegu.

Na podstawie tej kwalifikacji zostały wyodrębnione dwie grupy pacjentów. Do grupy 1 zakwalifikowano 65 pacjentów , u których wykonano zabieg przezskórnej angioplastyki wieńcowej . Natomiast do grupy 2 włączono 64 pacjentów, u których wykonano rewaskularyzacyjny zabieg kardiochirurgiczny .

Doktorantka w kilku miejscach pracy w sposób nieprecyzyjny odnosi się do nazewnictwa niestabilnej dławicy piersiowej (UA) oraz zawału serca bez uniesienia ST (NSTEMI). Obydwie grupy pacjentów nie wykazywały istotnych statystycznie różnic w zakresach wieku ,płci oraz obecności takich czynników ryzyka, jak dodatni wywiad rodzinny w kierunku choroby wieńcowej, cukrzyca , otyłość , nadciśnienie tętnicze i palenie tytoniu. Natomiast w grupie 1 znacznie częściej niż w grupie 2 stwierdzano u pacjentów przebyty zawał serca ( 22% vs 2%).

Oceniono częstości występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, ponownej hospitalizacji związanej z wystąpieniem objawów niestabilnej dławicy piersiowej bądź zawału serca, a także udaru mózgu w okresie 30 dni oraz w czasie 12 miesięcy.

Praca nie objęła opisów bliższej charakterystyki obserwacji, rehabilitacji i terapii oraz metody wykrywania zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów po wykonanych procedurach zabiegowych w okresie zaplanowanych okresów badawczych.

W zakres analizy badawczej wchodziły wybrane elementy wywiadu chorobowego, oceny funkcji nerek, badania echokardiograficznego, angiografii tętnic wieńcowych serca oraz charakterystyki wykonanych zabiegów z zakresu kardiologii interwencyjnej i kardiochirurgii.

Analiza statystyczna została wykonana przy użyciu pakietu STATISTICA v.12.0.

Wyniki badań zostały przedstawione w wersji opisowej oraz na rycinach i w tabelach. U 8% pacjentów grupy 1 i u 19% grupy 2 frakcja wyrzutowa lewej komory serca (EF) była niższa niż 40%, jednak te różnice nie były istotne statystycznie.

Wartości średnie wyliczonej punktacji według skali SYNTAX wyniosły 26,55 w grupie 1 oraz 29,59 w grupie 2 i nie różniły się w sposób istotny statystycznie. Jednak stwierdzono znamienne różnice w zakresie wartości środkowych obydwu zbiorów. Mediana w grupie 1 wyniosła 23,5 a w grupie 2 już 28,0. Z tego wynika, że aż połowa pacjentów z grupy 1 mieściła się w zakresie poniżej 22 punktów obejmującym niskie ryzyko zdarzeń niepożądanych po PCI oraz w dolnym zakresie wartości ryzyka pośredniego, mieszczącego się w przedziale wartości 23-32 punktów. U pacjentów grupy 2 częściej stwierdzano ryzyko pośrednie. Były natomiast podobne proporcje pacjentów w obydwu grupach pod względem ryzyka wysokiego, powyżej 32 punktów.

Według skali EuroSCORE, przewidującej śmiertelność chirurgiczną, mediana w grupie 2 była istotnie niższa niż w grupie 1 (1,19 vs 1,58). Większość pacjentów z obydwu grup mieściła się w przedziale ryzyka niskiego, poniżej 2 punktów.

Doktorantka przedstawiła dość szeroką analizę wyników badania koronarograficznego u pacjentów w obydwu grupach obserwacyjnych oraz wykonanych procedur rewaskularyzacji kardiologicznej i kardiochirurgicznej.

W grupie 1 większość pacjentów miała tylko dwunaczyniową chorobę wieńcową.

W tej grupie wykonano 12 procedur wieńcowej angioplastyki balonowej, 39 procedur angioplastyki z implantacją stentów metalowych oraz 31 z implantacją stentów powlekanych.

U 26% pacjentów podczas zabiegów angioplastyki wieńcowej zastosowano inhibitor GP IIb/IIIa, a mianowicie eptifibatid.

Najczęstszym zabiegiem rewaskularyzacyjnym w grupie 2 było wszczepienie tętnicy piersiowej wewnętrznej do gałęzi przedniej zstępującej, które wykonano u 61 pacjentów (95%). U 98% pacjentów z tej grupy zabieg wykonano w trybie odroczonym powyżej 72 godzin. Natomiast u 57% pacjentów z grupy 1 zabieg wykonano w okresie do 72 godzin. Doktorantka nie stwierdziła istotnych różnic w zakresie częstości wystąpienia zgonu, udaru oraz ponownego ostrego incydentu wieńcowego w okresie 30 dni obserwacji pomiędzy dwoma grupami pacjentów. Jednak w grupie 2 stwierdzono w tym okresie 1 przypadek zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i 1 incydent udaru mózgu.

Podczas obserwacji 12 miesięcznej Doktorantka również nie stwierdziła znamienych różnic między poszczególnymi grupami w zakresie częstości wystąpienia złożonego punktu końcowego. W grupie 1 wystąpiły 3 zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych i 2 ponowne incydenty wieńcowe, a w grupie 2 stwierdzono 2 zgony i 1 udar.

Na podstawie przeprowadzonej analizy rokowania po zabiegach rewaskularyzacji kardiologicznej i kardiochirurgicznej u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową i zawałem serca bez uniesienia odcinka ST z wielonaczyniową chorobą tętnic wieńcowych Doktorantka wyprowadziła dwa wnioski.

Rokowanie w okresie jedno- miesięcznym i jedno- rocznym u pacjentów po tych zabiegach i w tej grupie obserwacyjnej w ośrodku kardiologiczno-kardiochirurgicznym w Radomiu jest dobre oraz porównywalne zarówno po rewaskularyzacji kardiologicznej jak i kardiochirurgicznej.

Doktorantka podkreśla w pracy pewne ograniczenia badawcze. Zwraca uwagę na bardzo istotny element, jakim jest bardzo zróżnicowana grupa obserwowanych pacjentów. To zróżnicowanie dotyczy nie tylko przedstawionych w pracy charakterystyk skal ryzyka SYNTAX i EuroSCORE, wyników echokardiografii i koronarografii czy procedur zabiegowych ale prawdopodobnie też nie podjętych szerzej w pracy innych charakterystyk klinicznych czy stosowanej farmakoterapii przed- i po-zabiegowej. Istotny wpływ na rokowanie u pacjentów po ostrych incydentach wieńcowych wywiera też sposób prowadzenia w tej grupie specjalistycznej, ambulatoryjnej opieki kardiologicznej.

Istotną wartością pracy lek. med. Małgorzaty Mikołajczyk jest podjęcie istotnego i praktycznego problemu badawczego. Jest nim szczegółowa analiza wyników stosowania wysokospecjalistycznych kardiologicznych procedur zabiegowych, mających wpływ na rokowanie u pacjentów a jednocześnie oddziaływujących w sposób podstawowy na finanse szpitali oraz finanse społeczne. Tego typu opracowania powinny dotyczyć wszystkich szpitali.

Zapoczątkowanie przez Doktorantkę ważnych naukowo i praktycznie badań stwarza istotną bazę do dalszych obserwacji w tym zakresie w ośrodku, w którym pracuje.

Doktorantka w dalszej pracy badawczej może objąć dłuższą analizą szerszą populację pacjentów, w tym na przykład zwrócić uwagę na rokowanie u pacjentów, których zdyskwalifikowano z zabiegów rewaskularyzacyjnych, a u których prowadzono optymalną poszpitalną, specjalistyczną opiekę ambulatoryjną w tym rehabilitacyjną, ukierunkowaną na usuwanie lub modyfikowanie istniejących czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Wstęp rozprawy doktorskiej poświęcony został głównie rewaskularyzacji wieńcowej oraz modelom oceny ryzyka u pacjentów poddawanych tego typu zabiegom.

Praca została oparta na odpowiednio dobranych 161 pozycjach piśmiennictwa.

Te elementy są dowodem na bardzo dobrą wiedzę, posiadaną przez Doktorantkę w dziedzinie kardiologii.

Lek. med. Małgorzata Mikołajczyk w sposób samodzielny rozwiązała założone cele badawcze, postawione w rozprawie doktorskiej.

Jej rozprawa doktorska jest ciekawym opracowaniem naukowym. Tematyka rozprawy jest ważna, aktualna oraz bardzo przydatna z praktycznego punktu widzenia.

Pozytywna ocena upoważnia mnie do zwrócenia się do Pani Dziekan Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o przyjęcie pracy lek. med. Małgorzaty Mikołajczyk pt. „Ocena rokowania w grupie chorych z niestabilną chorobą wieńcową lub ostrym zespołem bez uniesienia odcinka ST z wielonaczyniową chorobą wieńcową w zależności od metody rewaskularyzacji PCI vs CABG- rokowanie wczesne i odległe w obserwacji rocznej” jako rozprawy doktorskiej oraz podstawy do ubiegania się o stopień naukowy doktora nauk medycznych.

Zwracam się do Pani Dziekan i Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o dopuszczenie lek. med. Małgorzaty Mikołajczyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. ZENON GAWOR  
KARDIOLOG  
Specjalista chorób wewnętrznych  
Łódź, ul. Piórkowska 193 m.10