

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. med. **Marka Wujkowskiego** pt. **„Ocena wyników zastosowania niefarmakologicznej, zindywidualizowanej interwencji terapeutycznej u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym leczonym inwazyjnie”**

Przedstawiona mi do oceny praca ma typowy dla rozprawy doktorskiej układ i zawiera następujące części: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, omówienie, wnioski i ograniczenia pracy. Rozprawa liczy 218 stron, zawiera 167 pozycji piśmiennictwa, 59 rycin, 15 tabel, co stanowi materiał adekwatny do zakresu poruszanych w pracy zagadnień. Praca przygotowana jest przejrzysto i nowocześnie – użyta w niej poprawna polszczyzna ułatwia lekturę, zrozumienie i analizę interesujących danych uzyskanych przez Autora.

Tematem rozprawy jest **Ocena wyników zastosowania niefarmakologicznej, zindywidualizowanej interwencji terapeutycznej u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym leczonym inwazyjnie.**

Temat jest niezwykle ciekawy, ponieważ dotyczy nowej metody zindywidualizowanej interwencji terapeutycznej do oceny powszechnie występującego schorzenia jakim jest choroba wieńcowa, a w szczególności postępowania po ostrym zespole wieńcowym, które to postępowanie jest jednym z filarów prewencji w grupie chorych wysokiego ryzyka. Taką strategię prewencji koncentrującą się na grupach pacjentów wysokiego ryzyka wskazał po raz pierwszy słynny epidemiolog prof. Geoffrey Rose. Dane epidemiologiczne dowodzą, że choroby sercowo-naczyniowe powodują 45% zgonów w Europie, co daje 3,9 mln zgonów rocznie. Choroba wieńcowa (ChW) prowadząca do powstawania zawału serca (ZS) w największym stopniu przyczynia się do tej alarmującej dla epidemiologów i kardiologów statystyki. W 2015 roku w Europie odnotowano 6 milionów ostrych zespołów wieńcowych (OZW). Wielu z tych incydentów można by uniknąć, ponieważ objawy prodromalne ZS występują u znacznej grupy chorych już na 12 miesięcy przed jego wystąpieniem, a 90% incydentów sercowo-naczyniowych zależy od modyfikowalnych czynników ryzyka tj.: optymalizacji ciśnienia tętniczego, zwiększenia stopnia aktywności fizycznej, kontroli masy ciała, rzucenia palenia oraz redukcji spożycia alkoholu. Dlatego towarzystwa medyczne zalecają ocenę czynników

ryzyka i aktywną ich modyfikację u wszystkich chorych po zawale mięśnia sercowego. Niestety, liczba chorych z ChW będzie tylko wzrastać w naszym społeczeństwie wraz z narastającym rozpowszechnieniem otyłości, cukrzycy i palenia tytoniu. Co więcej, wraz z rozwojem nowoczesnego leczenia interwencyjnego i farmakologicznego liczba chorych, która przeżyje pierwszy i następny zawał będzie również rosła. Dlatego poszukiwanie nowych metod interwencji terapeutycznych, które pozwolą na redukcję czynników ryzyka rozwoju choroby wieńcowej, a w dalszej kolejności zawału mięśnia sercowego, stanowi ważne zagadnienie.

Zindywidualizowana interwencja terapeutyczna była i jest marzeniem wielu pokoleń lekarzy, gdyż w następstwie jej identyfikacji możemy włączyć skuteczne leczenie farmakologiczne. Niezależnie od rodzaju ostrego zespołu wieńcowego, niezależnie od stopnia zwężenia w naczyniach wieńcowych, zastosowanie niefarmakologicznej, zindywidualizowanej interwencji terapeutycznej u pacjentów po OZW może ochronić ich przed kolejnym incydentem sercowo-naczyniowym oraz rozwojem późnych powikłań pozawałowych. Jest to ważna tematyka, gdyż taki rodzaj terapii może pomóc zarówno indywidualnemu pacjentowi, jak również społecznie zoptymalizować koszty opieki medycznej.

Na świecie mamy wiele różnych przykładów podejścia do zindywidualizowanej interwencji terapeutycznej, od genetycznych przez metabolomiczne do telemedycznych. Jednym z przykładów interwencji opartej na analizie genomu jest UK Biobank, który wraz z rozwojem metod diagnostyki genetycznej połączonej z dużą bazą kliniczną stwarza możliwość identyfikacji pacjentów o szczególnym zagrożeniu rozwojem incydentów sercowo-naczyniowych. Dzięki identyfikacji poligenetycznej determinanty zwiększonego ryzyka rozwoju zawału serca można wyodrębnić grupę pacjentów wysokiego ryzyka dużo wcześniej niż pojawią się jakiegokolwiek objawy czy markery ChW.

Wraz z rozwojem telemedycyny wykazano, że poszpitalna interwencja telemedyczna może istotnie wpłynąć na zmniejszenie liczby incydentów sercowo-naczyniowych w grupie chorych z niewydolnością krążenia. Rozwój telemedycyny może pozwolić na powstanie nowych strategii prewencyjnych poprzez doprecyzowanie nowych parametrów interwencyjnych.

Brakuje natomiast publikacji dotyczących badań nad zindywidualizowaną interwencją terapeutyczną u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym. Dlatego też temat pracy lek.

med. **Marka Wujkowskiego** należy uznać za poznawczo i twórczo istotny.

Tytuł pracy właściwie odzwierciedla treść rozprawy.

We **Wstępie** Autor zapoznaje czytelnika z definicją i podziałem choroby niedokrwiennej serca, epidemiologią ostrego zespołu wieńcowego (OZW) i patofizjologią niedokrwienia mięśnia sercowego oraz omawia metody diagnostyczne i rokowanie u pacjentów z tą chorobą. Podaje dokładne dane, ile rocznie odnotowuje się OZW w naszym kraju i jaka jest śmiertelność szpitalna oraz w odległej obserwacji. Autor podkreśla, że o ile śmiertelność wewnątrzszpitalna jest niska to ciągle dużym wyzwaniem pozostaje śmiertelność roczna u chorych po przebyciu OZW. Następnie omawia diagnostykę inwazyjną i nieinwazyjną choroby wieńcowej. W sposób przystępny, dydaktyczny i przemyślany opisuje rodzaje testów obciążeniowych.

Dużą część wstępu Doktorant poświęca omówieniu echokardiografii obciążeniowej z zastosowaniem obciążenia wysiłkiem i dobutaminą. Wstęp jest obszerny i bardzo dobrze opracowany pod względem merytorycznym – stanowi wartościowy element rozprawy, a zarazem użyteczne wprowadzenie do poruszanych w pracy zagadnień. Na 42 stronach Autor dokumentuje znajomość piśmiennictwa naukowego i orientację w zagadnieniach związanych z diagnostyką choroby wieńcowej i ostrych zespołów wieńcowych. Opisuje również współczesne metody leczenia ostrego zespołu wieńcowego ze zwróceniem uwagi na odmienne czasowe, jak i proceduralne standardy postępowania u pacjentów z uniesieniem odcinka ST (STE-ACS), a także bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS). Bardzo dokładnie Doktorant prowadzi nas przez leczenie farmakologiczne OZW wskazując na korzyści i potencjalne efekty uboczne każdej z grup leków stosowanych w terapii. Podkreśla również, że rehabilitacja kardiologiczna po OZW jest priorytetem, z uwagi na to że w grupie pacjentów po ostrym zespole wieńcowym ryzyko nawrotów epizodów jest bardzo wysokie. W tej części wstępu Doktorant dokładnie prowadzi nas przez wszystkie elementy rehabilitacji kardiologicznej podkreślając ich wagę dla pacjenta, jego rodziny i systemu opieki (tu Doktorant wskazuje np. że z punktu widzenia farmakoeconomii eliminacja palenia papierosów ma najlepszy stosunek kosztowy jako metoda prewencji powikłań w grupie chorób układu sercowo-naczyniowego).

Cele badania zostały przedstawione jednoznacznie. Doktorant na pierwszym miejscu oceniał stan opieki nad pacjentami po ostrym zespole wieńcowym leczonym inwazyjnie

w województwie kujawsko-pomorskim. Na drugim miejscu oceniał wyniki leczenia tych pacjentów w obserwacji 12-miesięcznej. Na trzecim oceniał możliwości zastosowania nefarmakologicznej, zindywidualizowanej interwencji terapeutycznej u chorych po OZW.

Wybór celów jest precyzyjny, wyczerpująco przedyskutowany i dobrze uzasadniony, zarówno pod względem poznawczym, jak i w aspekcie praktycznym analizowanego problemu.

Materiał badania jest prawidłowo dobrany. Grupę badaną stanowiło 200 chorych (62 kobiety i 138 mężczyzn – średnia wieku $63,2 \pm 8,5$ lat) hospitalizowanych z powodu ostrych zespołów wieńcowych leczonych inwazyjnie w Oddziale Kardiologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego we Włocławku na przestrzeni od 2010 r. do 2012 r. Opisy kryteriów włączenia pacjentów z OZW i wykluczenia chorych do badania oraz wykonywania czynności diagnostycznych są wyczerpujące.

Metody badania opisane zostały bardzo dokładnie i przejrzysto, właściwie dla osiągnięcia zaplanowanego celu pracy. Na podkreślenie zasługuje losowe przydzielenie pacjentów do 2 grup badanych w stosunku 1:1, co świadczy o świadomości naukowej autora (jaką niesie za sobą dobór losowy grupy badanej w stosunku do kontrolnej).

Opis analizy statystycznej, zmiennych ciągłych w rozkładzie normalnym jest prawidłowy i nowoczesny, co dowodzi opanowania przez Doktoranta właściwych metod analitycznych.

Wyniki badań stanowią o dużej wartości poznawczej rozprawy. Są opisane klarownym językiem. Istotne dane zestawiono w przejrzystych 15 tabelach oraz adekwatnych 59 rycinach. Wśród pacjentów włączonych do badania dominowało wstępne rozpoznanie w postaci ostrego zespołu wieńcowego bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. U 27,5% rozpoznano OZW pod postacią zawału serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST. Naczyniem najczęściej odpowiedzialnym za ostry zespół wieńcowy była gałąź przednia zstępującej lewej tętnicy wieńcowej. W zakresie stosowanego leczenia interwencyjnego w całej badanej populacji dominowała koronaroplastyka (92%) zakończona implantacją stentu (Des-49%, BMS-42%). Obserwowano istotne różnice w zakresie częstości stosowania leków beta-adrenolitycznych i nitratów pomiędzy grupami badanymi.

Wyjściowo w grupie kontrolnej obserwowano istotne wyższe nasilenie dolegliwości w zakresie związanym z wymiarem samoopieki oraz depresji względem grupy poddanej interwencji. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą kontrolną a grupą poddaną interwencji, zarówno w zakresie przeciętnie osiągniętego dystansu marszu podczas testu 6-minutowego, jak również stopnia zmęczenia w zmodyfikowanej skali Borga. Zaobserwowano podczas wizyty kontrolnej po 12 miesiącach, że odsetek osób, które rzuciły palenie był ponad dwukrotnie wyższy ($p < 0,001$) w grupie poddanej interwencji (19,5%) niż w grupie kontrolnej (8,5%). Również redukcja masy ciała była istotnie wyższa ($p < 0,001$) w grupie poddanej interwencji ($0,62 \pm 1,5$ kg/m²) niż w grupie kontrolnej ($0,48 \pm 1,02$ kg/m²). Grupa poddana interwencji istotnie częściej kontaktowała się z lekarzem rodzinnym niż w grupie kontrolnej (71,4% vs 54,1%; $p = 0,003$). Przeciętna wartość LDL była istotnie niższa ($p = 0,002$) w grupie poddanej interwencji i wynosiła po roku od hospitalizacji 94 (63-122) mg/dl. Niestety docelowe wartości LDL < 70 mg/dl podczas wizyty kontrolnej osiągnęło tylko 23% chorych, ale odsetek ten był istotnie wyższy

w grupie pacjentów poddanych interwencji (14,2% vs 31,6%; $p = 0,007$). W okresie 12-miesięcznej obserwacji odnotowano istotną redukcję dolegliwości w wymiarze depresji całej badanej populacji. Autor zwrócił uwagę na fakt, iż nasilenie raportowanych przez pacjentów dolegliwości w zakresie wymiaru „depresji” w grupie poddanej interwencji osiągnęło praktycznie poziom „zerowy”. Zwraca uwagę niezwykle dokładność i rzetelność w przeprowadzeniu zaplanowanych interwencji poszpitalnych u wszystkich pacjentów, zgodnie z zakładanym protokołem badania.

Dyskusja stanowi klarowną prezentację wyników pracy Doktoranta. W pierwszej części opisuje On czynniki socjogeograficzne oraz analizuje ostre zespoły wieńcowe we włączonej do badania populacji. Następnie szczegółowo analizuje parametry kliniczne i biochemiczne. Oceniając stopień zmiany stylu życia i modyfikacji czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego autor zwraca m.in. uwagę na fakt, że dla całej populacji badanej zaobserwowano w obserwacji odległej istotną statystycznie redukcję o 5,6% odsetka pacjentów otyłych. Redukcja ta była istotnie wyższa w grupie poddanej interwencji niefarmakologicznej, gdzie spadek BMI wyniósł średnio 0,62 kg/m² ($p < 0,001$). Autor odnotował także, że w okresie 12-miesięcznej obserwacji wystąpił istotny statystycznie 14% spadek aktywnie palących pacjentów. Ponadto, zaobserwował ponad dwukrotnie wyższy odsetek osób, które rzuciły palenie (w populacji pacjentów

leczonych inwazyjnie zaobserwował istotną statystycznie redukcję z 14% do 5% liczby czynnych palaczy dla $p < 0,001$). Te ważne interwencje mogą pozwolić na zmniejszenie różnicy odsetka zgonów z powodu chorób sercowo-naczyniowych, który nadal jest istotnie wyższy w Polsce od średniej dla krajów Unii Europejskiej, 45,1% i 38,1% odpowiednio. Z tego powodu uzasadnione i konieczne wydaje się dążenie do optymalizacji narzędzi interwencyjnych.

Autor dowodzi doskonałej znajomości literatury dostępnej w badanym zakresie i umiejętności jej krytycznej analizy w zestawieniu z wynikami własnymi. Dyskusja stanowi bardzo wartościową część tej rozprawy, zaś podrozdział dotyczący ograniczeń pracy świadczy o dojrzałości naukowej Doktoranta.

Ograniczenia pracy odzwierciedlają rzetelność naukową Autora, który odnotowuje stosunkowo krótki czas prowadzenia obserwacji. Doktorant podkreśla heterogenność grupy pacjentów, która wynika z faktu, że do badania włączono chorych o wyraźnie zróżnicowanym rokowaniu (STEMI, NSTEMI, UA). Wskazuje na pewnego rodzaju wstępną selekcję pacjentów w momencie włączania do badania. Autor zwraca uwagę na ograniczenia wynikające z pozyskiwania danych w zakresie efektywności domowej kontroli profilu RR. Możliwym ograniczeniem w ocenie Doktoranta jest deklaracja pacjentów dotycząca regularności przyjmowania leków i stosunkowo krótki czas prowadzenia obserwacji.

Wnioski stanowią poprawne zamknięcie całości wyводу. Zawierają one najistotniejsze implikacje wykonanych badań:

1. W ocenianej populacji opieka medyczna nad pacjentem po ostrym zespole wieńcowym miała charakter kompleksowy i zgodny z wytycznymi ESC. Poziom opieki medycznej, szczególnie we wczesnym okresie leczenia ASC, nie odbiegał standardami i wynikami od poziomu reprezentowanego przez referencyjne ośrodki w Polsce.
2. Niefarmakologiczna zindywidualizowana interwencja terapeutyczna jest możliwa do przeprowadzenia u wszystkich pacjentów po ostrym zespole wieńcowym leczonym inwazyjnie.

3. W badanej populacji nefarmakologiczna zindywidualizowana interwencja terapeutyczna nie wpłynęła na częstość występowania pierwszorzędowych i drugorzędowych klinicznych punktów końcowych w dwunastomiesięcznej obserwacji pacjentów po ostrym zespole wieńcowym leczonym inwazyjnie.
4. W badanej grupie nefarmakologiczna zindywidualizowana interwencja terapeutyczna spowodowała istotny statystycznie (ponad dwukrotnie) większy spadek odsetka aktywnych palaczy niż w grupie kontrolnej.
5. W badanej grupie nefarmakologiczna zindywidualizowana interwencja terapeutyczna spowodowała istotny statystycznie większy spadek BMI niż w grupie kontrolnej.
6. Pacjenci poddani nefarmakologicznej zindywidualizowanej interwencji terapeutycznej w istotnym statystycznie większym odsetku osiągnęli docelowe wartości LDL niż pacjenci z grupy kontrolnej, co przełożyło się na istotną poprawę parametrów aterogenności profilu lipidogramu w tej grupie pacjentów.

Wnioski ww. są istotnym głosem w dyskusji.

Streszczenie w języku polskim i angielskim prawidłowo podsumowuje najważniejsze aspekty rozprawy.

Wykaz stosowanych skrótów zamieszczony w porządku alfabetycznym na początku pracy ułatwia jej lekturę, pozwalając na szybką orientację w terminologii używanej przez Doktoranta.

Piśmiennictwo jest obszerne i właściwie wybrane, a jego dobór potwierdza bardzo dobrą znajomość dostępnej literatury z zakresu tematyki rozprawy.

W pracy występują drobne, pojedyncze usterki (np. brak cytacji na str. 17 czy brak włączenia do omawianych zagadnień najnowszych publikacji w omawianej dziedzinie). Powyższe uwagi nie umniejszają mojej wysokiej oceny pracy doktorskiej **lek. med. Marka Wujkowskiego**.

Należy podkreślić, że praca powstała pod kierunkiem Pana Profesora Piotra Lipca, którego osoba jest gwarantem najwyższej naukowej jakości i doskonałego warsztatu badawczego.

Podsumowując, stwierdzam że przedstawiona mi do recenzji rozprawa stanowi oryginalne dokonanie Doktoranta i świadczy o doskonałym opanowaniu warsztatu pracy naukowej, oczekiwanym od kandydata na stopień doktora nauk medycznych.

W mojej ocenie rozprawa **lek. med. Marka Wujkowskiego** z pewnością spełnia wymogi stawiane analogicznym pracom. W związku z tym proszę Wysoką Radę Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie jej Autora do dalszych części przewodu doktorskiego.

Warszawa, 2020/02/21


Zakład Geriatrii i Gerontologii
Narodowego Instytutu Geriatrii, Gerontologii i Dydaktyki
Pneumologii i Chorób Wewnętrznych
Dr hab. n. med. Robert Ciszewski, prof. NIGRR