



Warszawa, 28 stycznia 2020 r.

### **Recenzja pracy doktorskiej lek. Marka Wujkowskiego**

”Ocena wyników zastosowania niefarmakologicznej, zindywidualizowanej interwencji terapeutycznej u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym leczonym inwazyjnie.” powstałej w Katedrze i Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Promotor prof. dr hab. n. med. Piotr Lipiec.

Choroba niedokrwienna serca jest jedną z najczęstszych chorób układu sercowo naczyniowego. Wiąże się z wysoką chorobowością i śmiertelnością, szczególnie w społeczeństwach wysokorozwiniętych. Szacuje się, że w Polsce każdego roku hospitalizowanych jest około 140 000 pacjentów z powodu ostrego zespołu wieńcowego, z tego ok 50 000 to chorzy ze STEMI. Wczesne leczenie inwazyjne, dostępne w naszym kraju dla większości pacjentów, pozwoliło zredukować śmiertelność wewnątrzszpitalną, która u pacjentów ze STEMI wynosi 4-5%. Niestety śmiertelność roczna po przebyłym ostrym zespole wieńcowym jest nadal wysoka i wynosi ok 15-20%. Wskazuje to na konieczność poprawy opieki nad pacjentami po przebyłym ACS.

Dlatego też temat ten wybrany przez lek. Marka Wujkowskiego uważam za ciekawy i aktualny.

Doktorant podjął próbę oceny wyników rocznego leczenia pacjentów po przebyłym ACS oraz możliwości zastosowania niefarmakologicznej, zindywidualizowanej interwencji terapeutycznej.

Układ pracy doktorskiej jest typowy i przejrzysty. Wykaz stosowanych skrótów zamieszczony na początku pracy ułatwia lekturę, wprowadzając Czytelnika w terminologię stosowaną przez Doktoranta.

We wstępie liczącym 30 stron Doktorant szczegółowo omawia zagadnienia dotyczące przewlekłych i ostrych zespołów wieńcowych. Przedstawia definicję, patofizjologię, epidemiologię choroby wieńcowej. W interesującym podrozdziale prezentuje diagnostykę niedokrwienia mięśnia serca. Omawia także metody leczenia inwazyjnego choroby wieńcowej



oraz jej farmakoterapię. Duży nacisk kładzie na przedstawienie zalet oraz metod rehabilitacji po ostrym zespole wieńcowym.

Wstęp skonstruowany w logiczny sposób doprowadza do wysunięcia następujących celów badawczych:

- 1) Ocena obecnego stanu opieki nad pacjentami po ostrym zespole wieńcowym leczonym inwazyjnie w województwie kujawsko-pomorskim ze szczególnym uwzględnieniem nefarmakologicznych technik wtórnej prewencji na przykładzie pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Kardiologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego we Włocławku.
- 2) Ocena wyników leczenia pacjentów po ostrym zespole wieńcowym leczonym inwazyjnie w obserwacji 12-miesięcznej z uwzględnieniem klinicznych punktów docelowych, jakości życia oraz wskaźników gospodarki lipidowej.
- 3) Ocena możliwości zastosowania nefarmakologicznej, zindywidualizowanej interwencji terapeutycznej u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonym inwazyjnie.
- 4) Ocena wyników zastosowania nefarmakologicznej, zindywidualizowanej interwencji terapeutycznej w obserwacji 12-miesięcznej u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonym inwazyjnie.

Doktorant analizował dane pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrych zespołów wieńcowych leczonych inwazyjnie w Oddziale Kardiologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego we Włocławku na przestrzeni od 2010r do 2012r. Po włączeniu pacjentów do badania chorych poddawano początkowej ocenie klinicznej zgodnie z protokołem obserwacji. W ostatnim dniu hospitalizacji losowo dokonano przydziału pacjentów do 2 grup w stosunku 1:1. W grupie kontrolnej pacjenci poddani byli standardowej opiece ambulatoryjnej (n=100). W grupie badanej chorzy podani byli nefarmakologicznej interwencji terapeutycznej (n=100). Pacjenci byli obserwowani przez 12 miesięcy. W obu grupach analizowano pierwszorzędowe i złożone punkty końcowe.

Badanie zostało zaprojektowane prawidłowo. W pracy posłużono się właściwymi metodami statystycznymi.

Do badania włączono 200 pacjentów (100 osób z grupy badanej, 100 osób z grupy kontrolnej) o średnim wieku  $63,2 \pm 8,5$  lat, większość badanych stanowili mężczyźni (n=138; 69%). Średni czas obserwacji klinicznej wynosił  $363,6 \pm 32,0$  dni [mediana 368 (366 – 369)



dni]. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w śmiertelności pomiędzy pacjentami poddanymi interwencji, a grupą kontrolną (2% vs 2%,  $p$  log rank=0,996). W czasie odległej obserwacji klinicznej, nowy ostry zespół wieńcowy niezakończony zgonem wystąpił u 20 (10%) pacjentów włączonych do badania, u 12 pacjentów z grupy poddanej interwencji oraz 8 pacjentów z grupy kontrolnej. W czasie obserwacji wystąpił jeden zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) (5%), 8 zawałów bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (NSTEMI) (40%) oraz 11 przypadków niestabilnej dławicy piersiowej (UA) (55%). Do zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca wymagającej hospitalizacji w okresie obserwacji klinicznej doszło u 14 (7%) pacjentów – u 5 pacjentów z grupy poddanej interwencji oraz 9 pacjentów z grupy kontrolnej. Udar niedokrwienny ośrodkowego układu nerwowego niezakończony zgonem wystąpił w czasie obserwacji klinicznej u 4 (2%) pacjentów, u 3 pacjentów z grupy poddanej interwencji oraz u 1 pacjenta z grupy kontrolnej. W całej badanej populacji wykazano średnio 14% spadek odsetka aktywnych palaczy, przy ponad dwukrotnie wyższej redukcji liczby pacjentów palących ( $p < 0,001$ ) w grupie poddanej interwencji (19,5%), niż w grupie kontrolnej (8,5%). Zaobserwowano również istotną statystycznie redukcję (5,6%) liczby pacjentów otyłych z  $BMI > 30$   $kg/m^2$  ( $p = 0,007$ ). Zmniejszenie się wskaźnika masy ciała (BMI) było statystycznie większe w grupie poddanej niefarmakologicznej interwencji i wyniosło  $0,62 \pm 1,5$   $kg/m^2$  ( $p < 0,001$ ). Wystąpił także istotny wzrost (10,2%) odsetka pacjentów, którzy osiągnęli zakładane docelowe wartości  $LDL < 70$   $mg/dl$  w zakresie całej badanej populacji. W grupie pacjentów poddanych niefarmakologicznej interwencji odsetek pacjentów, osiągających docelowe wartości  $LDL$  ( $LDL < 70$   $mg/dl$ ) był o 18,37% wyższy w porównaniu z grupą kontrolną ( $p = 0,002$ ).

W dyskusji lek. Marek Wujkowski szczegółowo omawia uzyskane wyniki. Sposób prowadzenia dyskusji wskazuje na dużą wiedzę Doktoranta i umiejętność precyzyjnego formułowania swoich poglądów. Piśmiennictwo obejmujące 167 pozycji Doktorant prawidłowo cytuje w swojej pracy.

Pracę podsumowują następujące, prawidłowo sformułowane, wnioski:

- 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 ACS, 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 niefarmakologiczna 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 niefarmakologiczna zindywidualizowana interwencja terapeutyczna spowodowała istotnie statystycznie (ponad dwukrotnie) większy spadek odsetka aktywnych palaczy niż w grupie kontrolnej.
- 5) W badanej grupie niefarmakologiczna zindywidualizowana interwencja terapeutyczna spowodowała istotnie statystycznie większy spadek BMI niż w grupie kontrolnej.
- 6) Pacjenci poddani niefarmakologicznej zindywidualizowanej interwencji terapeutycznej w istotnie 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.

Cennym elementem rozprawy jest rozdział „Ograniczenia pracy”. W którym Doktorant omawia ograniczenia swojej dysertacji.

Streszczenia w języku polskim i angielskim prawidłowo podsumowują najważniejsze aspekty rozprawy.

Z obowiązku recenzenta mam następujące spostrzeżenia, uwagi i zapytania:

1. Czy pacjenci z niewydolnością nerek wymagającą terapii nerkozastępczej byli wyłączeni z badania? W tej grupie chorych liczba punktów końcowych była by prawdopodobnie większa niż w grupie pacjentów z prawidłową funkcją nerek.
2. Zwraca uwagę niewielka liczba pacjentów 5 (2.5%) z frakcją wyrzutową < 35%. Jaka jest najbardziej prawdopodobna przyczyna takiej sytuacji?
3. Pacjenci byli rekrutowani do badania w latach 2010-2012 co jest pewnym ograniczeniem badania, o którym należało by wspomnieć w rozdziale „Ograniczenia pracy”. Rezultaty badania u chorych z późniejszych lat mogły by być nieco inne z



uwagi na ciągły postęp w technice interwencji wieńcowych i w leczeniu farmakologicznym.

4. Należy zauważyć, że obecnie docelowe wartości stężenia LDL u chorych po zawale serca są inne niż w momencie powstawania pracy.
5. W tekście występują nieliczne błędy edytorskie i literowe.

Jednakże uwagi te nie zmniejszają mojej pozytywnej oceny pracy doktorskiej lek. Marka Wujkowskiego. W podsumowaniu pragnę stwierdzić, że powierzona mi do oceny praca doktorska lek. Marka Wujkowskiego pt. "Ocena wyników zastosowania niefarmakologicznej, zindywidualizowanej interwencji terapeutycznej u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym leczonym inwazyjnie." spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień naukowy doktora nauk medycznych. Upoważnia mnie to do przedstawienia Radzie Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosku o dopuszczenie lek. Marka Wujkowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

6565404  
prof. dr hab. n. med.  
**Michał Ciurzyński**  
specjalista chorób  
wewnętrznych  
Kardiolog