

prof. dr hab. n. med. Tomasz Zapolski
Katedra i Klinika Kardiologii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Jaczewskiego 8
20-954 Lublin
tel. +48817244255, fax. +48817244151
email: zapolia@wp.pl

Recenzja

pracy doktorskiej **lek. med. Pawła Korczyca** pt. „**Ocena czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych w wieku podeszłym poddawanych zabiegom koronarografii i/lub koronaroplastyki**”.

Promotor: dr hab. n. med. Grzegorz Piotrowski

Starzenie się wynika z nagromadzonego przez całe życie uszkodzenia molekularnego i komórkowego spowodowanego przez wiele mechanizmów podlegających regulacji złożonej sieci konserwacji i napraw. W miarę nasilania się procesu przybiera on charakter błędnego koła i staje się nieodwracalny. Te początkowo subkliniczne upośledzenia są demaskowane w warunkach skrajnych, gdy dochodzi działanie czynników stresujących jak ostra choroba, ciężka infekcja, uraz czy stres psychiczny. Podobne konsekwencje mogą mieć też leczenie operacyjne oraz inwazyjne procedury terapeutyczne w tym szeroko obecnie wykonywane kardiologiczne interwencje przezcewnikowe.

Najbliższe lata będą cechowały się przyrostem ludności w najstarszych grupach wieku. Proces starzenia, który plasuje się pośród najważniejszych czynników ryzyka chorób przewlekłych prowadzi do stanu zmniejszonej rezerwy i odporności na stresory, wynikający ze skumulowania zmniejszonej wydolności różnych systemów i układów fizjologicznych. Skutkuje to zwiększoną podatnością na powstawanie niekorzystnych następstw określa się mianem zespołu kruchości. Stał się on w ostatnich latach tematem priorytetowym w medycynie sercowo-naczyniowej. Ma to szczególne znaczenie u chorych w starszym wieku leczonych metodami kardiologii interwencyjnej.

Choroby układu sercowo-naczyniowego są to choroby o złożonej etiologii. Niejednokrotnie bardzo trudno jest odnaleźć przyczynę rozwoju choroby, a zdarza się, że wręcz jest to niemożliwe. Ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego (ang.

cardiovascular diseases - CVD) najczęściej jest wypadkową wielu wchodzących we wzajemne interakcje czynników ryzyka. Starszy wiek, a zwłaszcza wiek podeszły stanowi silny niezależny czynnik ryzyka CVD. Dzieje się tak zarówno z powodu naturalnego zaniku starzejących się komórek, tkanek i narządów ale też z pojawiających się wraz z wiekiem patologii dotyczących nie tylko układu krążenia lecz także innych układów. To właśnie zjawisko wielochorobowości i współchorobowości współistniejące z CVD stanowi często czynnik podejmowania decyzji terapeutycznych, modyfikacji lub wręcz zaniechania różnych form leczenia.

W tym kontekście niezwykle ważna jest ocena czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie chorych w wieku podeszłym poddawanych zabiegom koronarografii i angioplastyki. Są ku temu dwa powody. Pierwszy, bezsporny to spodziewane większe nasilenie występowania ryzyka sercowo-naczyniowego związane ze starzeniem się organizmu. Drugi, mniej oczywisty i jak dotąd niedoceniany do fakt, iż większe obciążenia sercowo-naczyniowe są często powodem zbyt pochopnie podejmowanych decyzji leczenia zachowawczego. To zaś paradoksalnie stanowić może dodatkowy element obciążający rokowanie w tej i tak już kardiologicznie ryzykownej grupie chorych. Tego niełatwego a zarazem ważnego zarówno w aspekcie naukowym jak i praktycznym, zadania podjął się w swojej pracy doktorskiej lek. med. Paweł Korczyc.

Z edytorskiego punktu widzenia rozprawa doktorska napisana jest zgodnie z wymogami stawianymi tego rodzaju opracowaniom. Praca liczy 191 stron, zawiera 7 tabel, 74 ryciny oraz aż 339 pozycji piśmiennictwa. Ma typowy układ składający się z rozdziałów: Wstęp, Cel pracy, Grupa badana i metodyka, Wyniki, Dyskusja oraz Piśmiennictwo. Pracę uzupełniają streszczenie w języku polskim i angielskim, spis tabel i rycin oraz wykaz skrótów użytych w tekście.

Wstęp, który ma charakter strukturalny, obejmuje 17 stron i jest podzielony na 7 zasadniczych podrozdziałów. We wstępie Doktorant przedstawia zagadnienia związane są z tematem badawczym. W pierwszym podrozdziale wstępu Doktorant krótko przedstawia czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. Spośród licznych znanych markerów ryzyka sercowo-naczyniowego koncentruje się na płci, nadciśnieniu tętniczym, cukrzycy, paleniu tytoniu oraz zaburzeniach lipidowych. Charakteryzuje również inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. Szczególną uwagę koncentruje jednak na wieku i procesie starzenia się organizmu co jest słuszne mając na uwadze temat i postawione cele badania. W kolejnym podrozdziale Doktorant przedstawia patofizjologię miażdżycy. W następnym podrozdziale dotyczącym epidemiologii CVD uwypukla ich znaczenie jako chorób cywilizacyjnych,

stanowiących wiodącą przyczynę zgonów w krajach rozwiniętych i rozwijających się. Kolejne podrozdziały dotyczą już bezpośrednio zagadnień będących przedmiotem badań Doktoranta. Analizuje On, bowiem aspekty demograficzne w Polsce na tle populacji poszczególnych krajów europejskich, całej Unii Europejskiej oraz Rosji. Dwa następne podrozdziały opisują szczegółowo dwie główne procedury będące przedmiotem badań a mianowicie koronarografię i koronaroplastykę. I wreszcie ostatni rozdział Wstępu to szczegółowy opis skali SYNTAX, która stanowi narzędzie optymalizacji strategii leczenia pacjentów z istotnym zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej lub/i chorobą wieńcową trójnaczyńniową a jednocześnie jest kluczowym elementem analizowanym w przedstawionej do oceny dysertacji doktorskiej.

Cele pracy postawione są jasno. Głównym celem pracy była ocena czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u osób w podeszłym wieku poddawanych koronarografii i/lub koronaroplastyce (angioplastyce wieńcowej). Cele szczegółowe pracy opisane w 4 punktach stanowią rozwinięcie zaplanowanych badań i analiz. Co warto podkreślić wszystkie odnoszą się do wieku chorych, co jest zgodnie z tematem rozprawy doktorskiej.

Grupa badana i metodyka. Na wstępie, podkreślenia wymaga dbałość Doktoranta o właściwe zabezpieczenie strony etycznej i prawnej przeprowadzonych badań, czego dowodem jest zgoda Komisji Bioetycznej (Uchwała Komisji Bioetyki o projekcie eksperymentu medycznego numer RNN/188/LURB z dnia 15.03.2011 r.).

Rozdział ten zawiera dwa podrozdziały. Pierwszy z nich dokładnie charakteryzuje grupę badaną. Doktorant w uporządkowany sposób przedstawia kryteria włączenia i wyłączenia z badania. Liczba 250 chorych włączonych do badania wskazuje na dużą determinację Doktoranta w gromadzeniu tak licznych danych a jednocześnie niewątpliwie zwiększa siłę przeprowadzanych analiz statystycznych, wzmacniając tym samym wiarygodność wyciąganych na ich podstawie wniosków.

Kluczową informacją zawartą w podrozdziale Metodyka jest fakt, iż miało ono charakter prospektywny, z 8-letnią obserwacją. Podnosi to znacząco wartość prowadzonych badań a jednocześnie wskazuje na trud jaki Doktorant włożył w tak długoletnią obserwację badanej grupy.

W pierwszej części tego podrozdziału Doktorant zawarł szczegółowy i wyczerpujący opis licznych parametrów, które podlegały analizie. I tak, Doktorant szeroko przedstawia, iż z wywiadu chorobowego w analizie uwzględniano: przebyty wcześniej ostry wieńcowy, angioplastykę wieńcową, pomostowanie aortalno-wieńcowe, przebyty udar niedokrwienny mózgu/przemijające niedokrwienie mózgu, obecność nadciśnienia tętniczego, cukrzycy,

ambulatoryjnych badań obciążeniowych w ramach diagnostyki choroby wieńcowej, stosowanych uprzednio leków oraz arytmii, nikotynizmu, spożywania alkoholu, obecności chorób autoimmunologicznych, przedwczesnej manifestacji choroby wieńcowej w rodzinie, aktywności fizycznej oraz rodzaju wykonywanej pracy. Z badania podmiotowego analizie poddano: wiek, aktualną i wcześniejszą obecność typowych dolegliwości stenokardialnych, duszność, omdlenia oraz wystąpienie incydentu stresowego w ciągu 12 miesięcy przed hospitalizacją. W badaniu przedmiotowym uwzględniano: wzrost, masę ciała, BMI, stopień nasilenia objawów niewydolności serca, skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze oraz częstość rytmu serca. Analizowano szereg wskaźników z badań dodatkowych jak: morfologia krwi, lipidogram, kreatynina i GFR, stężenie mocznika, białko C-reaktywne, troponinę T, frakcję sercową kinazy kreatynowej, grupę krwi, badanie elektrokardiograficzne, badanie echokardiograficzne, koronarografię, angioplastykę wieńcową. Na podstawie zgromadzonych danych obliczono stopień zaawansowania miażdżycy wg skali SYNTAX. Należy tu odnotować, że Doktorant, mimo iż w większości markerów laboratoryjnych podał zakresy norm, nie uczynił tego w niektórych przypadkach (np. brak norm GFR).

Druga część podrozdziału Metodyka stanowi opis zastosowanych przez Doktoranta metod analizy statystycznej. Mnogość zastosowanych metod statystycznych budzi podziw i szacunek a zarazem świadczy o głębokiej znajomości tej dziedziny wiedzy przez Doktoranta. Na uwagę zasługuje metodyczne podejście do zagadnienia, czego wyrazem jest dokładna wstępna ocena rodzaju rozkładu danych weryfikowanej testem Shapiro-Wilka przed wykonaniem właściwych analiz statystycznych. Szczególnie wartościowe jest zastosowanie krzywych Kaplana-Meiera z wykorzystaniem testu log-rank w celu porównania krzywych przeżycia między grupami oraz analizę przeżycia względem zmiennej ciągłej jaką była skala SYNTAX, wykorzystując regresję Coxa, które stosowane są w wartościowych i wiarygodnych publikacjach naukowych.

Wyniki. Wielość i różnorodność zgromadzonych danych oraz przeprowadzonych analiz statystycznych daje wrażenie kompleksowości prowadzonych badań. Świadczy też o ogromnym zaangażowaniu Doktoranta w celu ich konsekwentnego i uporządkowanego przetworzenia oraz czytelnego i usystematyzowanego przedstawienia. Wyniki zaprezentowane zostały bardzo obszernie i szczegółowo w tekście oraz dodatkowo w 7 tabelach oraz na 74 rycinach. Pierwszy podrozdział Wyników to ogólna charakterystyka grupy badanej. W następnym podrozdziale Doktorant dokonuje porównania grup 1 i 2 (grupa 1 ≥ 65 roku życia, grupa 2 < 65 roku życia). Z obowiązku recenzenta pragnę zauważyć, iż celowe wydaje się, aby w licznych rycinach (2a – 2s) obrazujących wyniki tego podrozdziału

zmodyfikować niejasne opisy osi odciętych i zamiast 0 wpisać zwyczajnie <65 roku życia, a w miejsce 1 napisać ≥ 65 roku życia oraz nadać tytuł osi nie jak obecnie wiek >65 a po prostu: wiek [lata].

Najbardziej jednak wartościowe są wyniki zawarte w dwóch ostatnich podrozdziałach. Analizując związek badanych parametrów klinicznych z czasem przeżycia Doktorant stwierdził, iż rokowanie odległe zależało od: wieku i było gorsze w grupie 1 tzn. ≥ 65 roku życia, od stopnia nasilenia objawów niewydolności serca, typu rozpoznanej choroby serca oraz wyniku skali SYNTAX - wyższa wartość łączyła się z gorszym rokowaniem. Dostrzegłem jednak drobne nieścisłości w prezentacji wyników, a mianowicie w tabeli nr 4 poziom istotności stopnia nasilenia objawów niewydolności serca 1 st. vs. 2 st wynosi 0,0052 (HR – 2,03; CI-95% 1,23-3,32) natomiast w tekście podano $p=0,0294$ (HR – 2,03; CI-95% 1,23-3,32). Wyniki tych analiz zostały dodatkowo przedstawione w postaci krzywych Kaplana-Meiera z wykorzystaniem testu log-rank, co jest bez wątpienia metodą statystyczną adekwatnie zastosowaną w odniesieniu do założeń postawionych w celach badania a jednocześnie ma walor poznawczy ułatwiający interpretację przeprowadzonych analiz statystycznych. Konieczna jest jednak niewielka korekta w opisie ryciny 4a, gdzie zamiast wiek >65 należy wpisać wiek ≥ 65 . Podobnie w rycinach 3a - 3y.

Niemniej ważny jest ostatni podrozdział Wyników, gdzie Doktorant dokonuje metodą analizy jednoczynnikowej i wieloczynnikowej oceny czynników rokowniczych. W jednoczynnikowej analizie z wykorzystaniem regresji Coxa Doktorant stwierdził związek z czasem przeżycia dla: wieku ≥ 65 roku życia, rozpoznania klinicznego choroby (najistotniej dla kardiomiopatii rozstrzeniowej), wyniku w skali SYNTAX oraz obecności cukrzycy. W najważniejszej zaś ze statystycznego punktu widzenia analizie wieloczynnikowej stwierdzono istotny związek następujących parametrów klinicznych z czasem przeżycia: skali SYNTAX, rozpoznania kardiomiopatii rozstrzeniowej, cukrzycy, wieku. Uwzględniając dotychczasowe wyniki, utworzono dwa modele w celu estymacji czasu przeżycia. Doktorant dokonał ważnej z naukowego jak i praktycznego punktu widzenia obserwacji, że uwzględnienie w modelu wartości skali SYNTAX znacząco poprawia predykcję dotyczącą czasu przeżycia. Skala SYNTAX, niezależnie od diagnozy klinicznej choroby, wpływa znacząco na poprawę wartości predykcyjnych modelu i jej uwzględnienie w tworzeniu modeli predykcyjnych może mieć szczególne znaczenie.

Dyskusja. Ta część rozprawy doktorskiej świadczy o dużym nakładzie pracy opisowej i interpretacyjnej Doktoranta. Struktura tego podrozdziału pozostaje w ścisłym związku z ustrukturyzowanym sposobem przedstawienia wyników. Składa się z 4 podrozdziałów, z

których każdy odnosi się bezpośrednio do analogicznych podrozdziałów dotyczących wyników. Zważywszy na bogate i różnorodne opracowanie wyników badania ten sposób przeprowadzenia omówienia wyników wprowadza ład i umożliwia czytelnikowi uszeregowanie komentowanych zagadnień. W rozdziale tym Doktorant odnosi się, bowiem do uzyskanych wyników na tle dotychczasowego piśmiennictwa krajowego, lecz głównie międzynarodowego. Doktorant trafnie zauważa, że wiek odgrywa istotną rolę w procesie zachodzących zmian w układzie sercowo-naczyniowym. Z czasem trwania ludzkiego życia rośnie ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Jest to dobrze widoczne w populacji osób w wieku podeszłym. Podkreśla, że nadal istnieje wiele wątpliwości dotyczących diagnostyki i leczenia choroby wieńcowej u osób starszych. Prace badawcze dotyczące choroby wieńcowej mają tendencję do selektywnego doboru grupy badanej, często nie włączając do badania pacjentów w wieku podeszłym. Tym cenniejsza jawi się praca Doktoranta, która analizuje kolejno hospitalizowanych aż 250 chorych bez wypaczającej wyniki badania nadmiernej selekcji włączanych chorych. Dzięki temu sposobowi rekrutacji chorych do badania stanowi ono obiektywną i wiarygodną ocenę populacji chorych spotykanych na każdym oddziale. Ma zatem w tym zakresie przewagę nad niejednokrotnie pozornie obiektywnymi badaniami klinicznymi z rozbudowaną selekcją chorych, których wyniki, nie zawsze pozytywnie weryfikują obserwacje płynące z rejestrów codziennej praktyki klinicznej obejmujących duże grupy chorych.

Doktorant obszernie omawia też najistotniejszą obserwację a mianowicie, że uwzględnienie skali SYNTAX znacząco poprawia predykcję dotyczącą czasu przeżycia. Utworzony w pracy model nie jest jednak w sposób wiarygodny przewidywać czasu przeżycia pacjentów, przede wszystkim ze względu na heterogenność uwzględnionych grup – różnych rodzajów chorób serca, które były zdiagnozowane u pacjentów włączonych do badania. Poza kardiomiopatią rozstrzeniową pozostałe typy chorób stanowią kontinuum miażdżycowe tętnic wieńcowych, co stanowi o ich wspólnej etiologii. Niemniej ze względu na stopień zaawansowania poszczególne postaci choroby wieńcowej mają różne rokowanie i dlatego ta niejednorodność rokownicza stwarza duże trudności dla opracowania uniwersalnego modelu predykcyjnego. Skala SYNTAX, niezależnie od diagnozy, znacząco wpływa na poprawę wartości predykcyjnych modelu i jej uwzględnienie w tworzeniu modeli predykcyjnych może mieć szczególne znaczenie. Skala SYNTAX jest dobrym narzędziem określającym śmiertelność roczną niezależnie od wieku, jednak wraz z czasem obserwacji do 2 lat i rosnącym wiekiem dochodzi do utraty wartości predykcyjnej. Połączenie zmiennych klinicznych i anatomicznych, takich jak w skali SYNTAX II, poprawia siłę predykcyjną skali.

W tym momencie w sposób naturalny nasuwa się sugestia dla Doktoranta aby w kolejnych publikacjach podczas tworzenia modeli predykcyjnych przeżycia dla osób w starszym wieku w szerszym uwzględnić dane kliniczne i wskaźniki z innych badań dodatkowych (np. frakcja wyrzutowa lewej komory, troponina). W kontekście tych wyników brakuje też w dyskusji szerszego omówienia ewentualnych praktycznych implikacji wypływających z badania. Chodzi o fakt, że starsi pacjenci są często zbyt pochopnie dyskwalifikowani od diagnostyki inwazyjnej i rzadziej kwalifikowani do leczenia interwencyjnego. Wyniki pracy mogą prawdopodobnie stanowić kolejny dowód, iż warto podjąć stosunkowo wysokie ryzyko procedury inwazyjnej nawet w starszym wieku, bowiem płynące z rewaskularyzacji korzyści istotnie przewyższają obciążenia związane z tym ryzykiem.

Ograniczenia badania. Badanie ma charakter prospektywny, co stanowi o jego sile i w znakomity sposób przeciwdziała lukom w gromadzeniu danych, gdyż to Autor koncepcji naukowej decyduje o ich rodzaju i liczbie. Niemniej jednak w badaniach, których przedmiotem jest ocena rokowania wspomnieć wypada o innych nieocenianych w obecnej pracy czynnikach pogarszających rokowanie, mimo że nie mieszczą się w definicji analizowanych w pracy czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, jak np. powikłania krwotoczne związane zarówno z samą procedurą jak i stosowaną farmakoterapią. Chodzi głównie o chorych z migotaniem przedsionków, którzy choć dość nielicznie reprezentowani w badanej przez Doktoranta populacji, wymagali zapewne zazwyczaj okresowej potrójnej terapii przeciwzakrzepowej (podwójna przeciw płytkowa oraz antykoagulant). Podnosi to znacznie ryzyko krwawień, zwłaszcza w będącej przedmiotem badania podgrupie chorych w podeszłym wieku. A jak wiadomo powikłania krwotoczne znacząco pogarszają rokowanie u chorych poddawanych leczeniu interwencyjnemu. Drugim wartym wspomnienia ograniczeniem niewątpliwie jest potencjalny wpływ stosowanej w tej grupie chorych terapii hipolipemizującej, która wpływając na oceniany przez Doktoranta czynnik ryzyka jakim są zaburzenia lipidowe mogła interferować z wynikami badania. Podobnie rzecz się ma w odniesieniu do współistniejących stanów zapalnych, które nie stanowiły kryterium wyłączenia. Jak podkreśliłem w ocenie rozdziału Dyskusja mała ilość kryteriów wyłączających zastosowanych przez Doktoranta jest niewątpliwą zaletą tego badania, jednak należy pamiętać, iż może to wpływać na poziom wskaźników zapalnych ocenianych przez doktoranta na etapie porównania podgrup. Warto, w ewentualnych przygotowywanych na bazie tych badań publikacjach, uwzględnić akapit „Ograniczenia badania” utwierdzający recenzentów, że autor ma świadomość tego zagadnienia.

Lek med. Paweł Korczyk sformułował 4 wnioski, wypływające z przeprowadzonych badań i mające w nich pełne oparcie. Zarówno założony cel główny pracy jak i cele szczegółowe mają także odbicie w przedstawionych wnioskach. Kluczowy wydaje się być ostatni z wniosków wskazujący, że skala SYNTAX, odzwierciedlająca zaawansowanie choroby wieńcowej, jest ważnym elementem w ocenie rokowania odległego u pacjentów poddanych zabiegom koronarografii i angioplastyki wieńcowej, a dodana do modelu predykcyjnego zawierającego niezależne czynniki rokownicze takie jak wiek ≥ 65 lat, obecność cukrzycy i rozpoznanie kardiomiopatii rozstrzeniowej poprawia jego dokładność w określeniu rokowania. Poza wartością naukową, ma on bowiem niepodważalny walor praktyczny służący lepszej kwalifikacji do procedur kardiologii interwencyjnej oraz poprawie rokowania odległego chorych zwłaszcza w starszym wieku. Natomiast wnioski 1-3 stanowią niejako etapy przejściowe do syntezy zawartej we wniosku ostatnim.

Streszczenia wieńczące rozprawę są jej systematycznym ekstraktem uwypuklającym najważniejsze aspekty badania. Angielska wersja streszczenia ma niewątpliwie ważną rolę w międzynarodowym upowszechnieniu uzyskanych wyników.

Piśmiennictwo obejmuje aż 339 pozycji usystematyzowanych w kolejności cytowań. Stanowi doskonałe wsparcie tez badawczych oraz kontekst dla omówienia uzyskanych wyników. Dobór piśmiennictwa jest staranny, a wszystkie pozycje są cytowane w treści rozprawy.

Podsumowanie. Rozprawa doktorska **lek. med. Pawła Korczyca** pt. „**Ocena czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych w wieku podeszłym poddawanych zabiegom koronarografii i/lub koronaroplastyki**” stanowi oryginalne i nowatorskie opracowanie aktualnego problemu klinicznego. Przedstawiona do recenzji praca to perspektywna bardzo bogata, wielowątkowa analiza od aspektów klinicznych, diagnostycznych po rokownicze. Świadczy o umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy badawczej przez **lek. med. Pawła Korczyca** z adekwatnym wnioskowaniem naukowym. Doktorant wykazał dużą dociekliwość badawczą, dobre przygotowanie fachowe oraz konsekwencję w realizacji wybranego zagadnienia naukowego. Drobne uwagi, które zaznaczyłem w recenzji w żadnym względzie nie umniejszają wartości pracy i mogą być z powodzeniem skorygowane podczas przygotowywania publikacji na bazie recenzowanej dysertacji. Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska **lek. med. Pawła Korczyca** bez wątplenia spełnia wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych.

W związku z tym mam zaszczyt przestawić Radzie Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. med. Pawła Korczyca do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Lublin, 17.08.2021.

Prof. dr hab. med. TOMASZ ZAPOLSKI
specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG
4766158