

Poznań, 16.01.2023

Dr hab. med. Paweł Bugajski  
Zakład Profilaktyki Chorób Układu Krążenia  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego  
w Poznaniu  
Ordynator Oddziału Kardiochirurgii  
Szpitala im. Józefa Strusia w Poznaniu

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Macieja Zagórskiego pt  
„Ocena zastosowania Lewozymendanu u chorych ze znacznie  
upośledzoną funkcją mięśnia sercowego, poddanych operacji  
pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) w krążeniu  
pozaustrojowym”**

Rozprawę doktorską lek. med. Macieja Zagórskiego przeczytałem z uwagą i zainteresowaniem. Praca zatytułowana "Ocena zastosowania Lewozymendanu u chorych ze znacznie upośledzoną funkcją mięśnia sercowego, poddanych operacji pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) w krążeniu pozaustrojowym" dotyczy bardzo istotnego dla współczesnej medycyny zagadnienia, a mianowicie bezpiecznej, obciążonej minimalną ilością powikłań rewaskularyzacji mięśnia sercowego przeprowadzanej przy użyciu krążenia pozaustrojowego.

Pomimo dynamicznego rozwoju innych niż chirurgiczne metod leczenia choroby niedokrwiennej serca, a mam tu na myśli szczególnie kardiologiczne techniki przezskórne, pomostowanie aortalno-wieńcowe jest najczęściej wykonywaną procedurą gwarantującą satysfakcjonujące wyniki zastosowanego leczenia.

Zespoły specjalistów od lat starają się uzgodnić kryteria wyboru najlepszej metody leczenia choroby niedokrwiennej serca. Efektem tych prac są powszechnie znane wytyczne, zmieniające się wraz z postępem badań naukowych i doświadczeń klinicznych przeprowadzanych na bardzo licznych grupach pacjentów.

Doświadczony kardiochirurg skonkludować je może stwierdzeniem, iż im bardziej zaawansowana jest choroba wieńcowa i im bardziej jej skutkami dotknięty jest pacjent tym częściej optymalnym leczeniem jest pomostowanie wszystkich wymagających tego tętnic nasierdziowych. Najnowsze doniesienia dowodzą, iż ten cel może być osiągnięty także u chorych leczonych metodą OPCAB lub w wybranych przypadkach poddanych zabiegom hybrydowym łączącym OPCAB i PCI. Myślę, że ta ogólna refleksja nieobca jest także Doktorantowi.

Rozprawa doktorska lek. med. Macieja Zagórskiego liczy 160 stron, posiada klasyczny, uznany dla tego typu prac układ, składa się z 9 rozdziałów zawierających liczne tabele i ryciny.

Opracowanie zawiera wykaz stosowanych skrótów, wstęp, cel badania, opis zastosowanych materiałów i metod, wyniki, dyskusję i wnioski.

Treść rozprawy wieńczy streszczenie, spis użytego piśmiennictwa i załączniki.

## **Wstęp**

Lek. med. Maciej Zagórski we wstępie pokrótce omawia historię zabiegowego leczenia choroby wieńcowej, trafnie przywołując nazwiska De Bekey'a, Bjorka, Crawforda oraz Gibbona. Co oczywiste, autor wspomina o łódzkich pionierach chirurgii serca Janie Mollu i Ryszardzie Jaszewskim, a odnosząc się do epidemiologii i patogenezы chorób układu sercowo-naczyniowego, wskazuje, co zrozumiałe, miażdżycę jako najczęściej występującą przyczynę zaburzeń ukrwienia mięśnia sercowego.

Lek. med. Maciej Zagórski podnosi rolę współistniejących metod leczenia farmakologicznego, przezskórnego i operacyjnego choroby niedokrwiennej serca, słusznie uwzględniając ich wzajemne uzupełnianie się w prowadzeniu skutecznej terapii.

Uwagę zwraca przedstawienie aktualnych wytycznych Europejskiego oraz Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących różnych metod rewaskularyzacji i opatrzenie ich rzeczowym komentarzem.



W dalszej części wprowadzenia Doktorant przypomina i omawia techniki operacyjne stosowane podczas pomostowania aortalno-wieńcowego zwracając uwagę na metodę OPCAB jako alternatywę dla cCABG.

Doświadczony kardiochirurg jest świadomy ograniczeń i niedoskonałości pomostowania przy użyciu krążenia pozaustrojowego z zastosowaniem roztworu kardioplegicznego. Zdaje sobie jednak sprawę, że u części pacjentów, a przykładem niech będzie badana przez Doktoranta grupa, jest to jedyny sposób przywrócenia odpowiedniego ukrwienia miokardium i korekcji funkcji zastawki mitralnej.

### **Cele pracy**

Tym większe znaczenie ma więc poszukiwanie nowych metod wsparcia farmakologicznego pacjentów zagrożonych wystąpieniem poważnych powikłań, a lewozymendan wydaje się być jednym z najciekawszych leków tej grupy.

Cel pracy sformułowany został prosto i klarownie. Czy lewozymendan podawany u chorych ze znacznie upośledzoną funkcją skurczową mięśnia sercowego ma wpływ na wyniki leczenia operacyjnego? Czy można powiązać jego działanie ze zmniejszeniem śmiertelności 30-dniowej?

Doktorant porusza ten problem, posiłkując się ciekawym i współczesnym piśmiennictwem, zauważa m.in. brak wpływu stosowania leku na częstość występowania zawału mięśnia sercowego, zespołu małego rzutu, wstrząsu kardiogenego, udowadniając jednocześnie iż leczeni lewozymendanem pacjenci wymagali krótszej wentylacji mechanicznej, pobytu w OIOM oraz hospitalizacji ogólnej.

Kardiogrupa (heart team) czyli zespół doświadczonych klinicystów reprezentujących różne specjalizacje wskazuje najbezpieczniejszą, optymalną dla pacjenta terapię. Prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań związanych z obecnością wstrząsu kardiogenego, niewydolności wielonarządowej, konieczności mechanicznego wspomaganie funkcji lewej komory są jednymi z istotniejszych czynników wpływających na rozważenie wprowadzenia nowoczesnego wspomaganie farmakologicznego u pacjentów leczonych operacyjnie. Omawiany projekt doskonale wpisuje się w ten sposób holistycznego podejścia w medycynie.

## **Materiał i metody**

W prospektywnym, randomizowanym, dobrze zaplanowanym i starannie przeprowadzonym projekcie badawczym Autor objął obserwacją 97 chorych operowanych przy pomocy krążenia pozaustrojowego. Grupa badana, a więc pacjenci u których podano lewozymendan liczyła 47 osób, u wszystkich wykonano pomostowanie tętnic wieńcowych, u 12 zaś przywrócono dodatkowo funkcję zastawki mitralnej.

Grupa kontrolna składająca się z 50 osób nie różniła się statystycznie pod względem wykonanej procedury kardiochirurgicznej. Co istotne, operator nie był świadomy faktu w której z grup znajduje się poddawany zabiegowi pacjent. Ten sposób przeprowadzenia projektu wymaga od badacza oraz ośrodka który reprezentuje doskonałej organizacji pracy i rzetelności personelu medycznego, gwarantując obiektywne wyniki.

## **Wyniki**

Zastosowana przez zespół kierowany przez prof. dr hab. Michała Krejcę procedura operacyjna jest zgodna z najwyższymi standardami dotyczącymi tego typu zabiegów.

Wyniki uzyskane w obu grupach losowo dobranych chorych, niska śmiertelność i nieznaczny odsetek zdarzeń niepożądanych wskazują z jednej strony na głęboki sens poszukiwania nowych środków wsparcia farmakologicznego, z drugiej zaś na znaczne doświadczenie zespołu realizującego projekt.

Powyższe wyniki dla każdego praktyka operującego pacjentów dotkniętych chorobą niedokrwinną serca są bardzo istotne. Jakże często wysiłek związany z wielogodzinną operacją pomostowania tętnic wieńcowych niweczony jest wystąpieniem poważnych powikłań pooperacyjnych, których punktem wyjścia bywają nadmierna podaż amin katecholowych, przedłużona wentylacja mechaniczna, skutkujące wydłużonym pobytem chorych w Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej.

## **Dyskusja**

Doktor Maciej Zagórski w prawidłowo przeprowadzonej dyskusji odnosi się do najnowszej literatury dotyczącej omawianego problemu, przedstawiając także doniesienia prezentujące wnioski odmienne od uzyskanych w autorskim badaniu. To bardzo cenne. Lek. Zagórski porównuje wady i zalety użytego leku, konfrontując korzyści wynikające z jego podaży z zagrożeniami wystąpienia potencjalnych powikłań. Dyskusja wyników jest pogłębiona, zgromadzone dane interpretowane są krytycznie, a na ich podstawie sformułowano adekwatne wnioski.

Chętnie zapoznam się z kolejnymi rozważaniami Doktoranta, licząc iż ustosunkuje się w nich do wpływu zastosowania lewozymendanu w liczniejszych, bardziej jednorodnych grupach chorych, oraz, że w kręgu Jego zainteresowań znajdzie się pogłębiona analiza ekonomiczna prezentowanej terapii.

## **Wnioski**

Wnioski kończące rozprawę doktorską lek. med. Macieja Zagórskiego wprost korespondują z postawionymi na początku rozprawy celami. Fakt zakleszczenia aorty, podania roztworu kardioplegicznego i zatrzymania serca powinien być poprzedzony świadomą, przemyślaną decyzją operującego opartą na licznych przesłankach (wiek, przewidywany czas przeżycia, obraz koronarograficzny, ultrasonograficzny, obecność wady zastawkowej i innych), a indywidualizowanie zastosowanej metody powinno być standardem.

Wyłącznie z obowiązku recenzenta, wspominając o walorach pracy muszę wspomnieć także o jej niedociągnięciach. Drobne uchybienia rozprawy dotyczą głównie, choć nie jedynie kwestii edytorskich.

Odniesienie się do cytowanych przez autora prac byłoby łatwiejsze, gdyby pozycje umieszczane były zgodnie z kolejnością pojawiania się w tekście, a wykaz użytych skrótów ułożony alfabetycznie.



Rozwinięcie niektórych z nich budzi wątpliwości, powszechnie bowiem przyjęto, iż CABG to coronary artery bypass grafting, a PTK to Polskie Towarzystwo Kardiologiczne.

Analizę materiału ułatwiłoby prawidłowe numerowanie rycin (ryc. 2. pojawia się zarówno na str. 27 jak i str. 29 tekstu, a kolejna rycina oznaczona jest numerem 8). Opis tabeli nr 6 nie znajduje się na stronie 77 zawierającej tabelę.

W dziale materiał i metody (str. 39) umieszczono uwagę, iż „autor badania dowiadywał się po zakończeniu terapii na OIOM-ie” Zachodzi pytanie, o czym dowiadywał się Autor badania i szersza wątpliwość z tym związana, a mianowicie czy chorzy operowani byli przez jednego operatora, jakie typy protez zastawkowych implantowano i w jakim odsetku i układzie użyto pomostów tętnicznych. Pytanie o ilość i typ pomostów tętnicznych usprawiedliwione jest faktem oceny przez badacza czasu reperfuzji (dział Dyskusja, str. 111). Jak wiadomo, mnogie pomosty tętniczne mogą wpłynąć na skrócenie czasu reperfuzji przy jednoczesnym wydłużeniu czasu zakleszczenia aorty i całkowitego czasu trwania zabiegu.

Co ciekawe w badaniach własnych udowodniliśmy, iż ograniczenie ilości zespołów aortalnych istotnie wpływa na skrócenie czasu krążenia pozaustrojowego, a bywa, że serce podejmuje pracę pomimo nadal zaciśniętej aorty! To wyjątkowe zjawisko upewnia operatora o precyzji wykonanych zespołów stanowiąc swoistą nagrodę za determinację i poniesiony wysiłek.

Tak więc krótsza reperfuzja w grupie badanej w stosunku do grupy kontrolnej mogła wynikać także z innych powodów.

Reasumując, czas reperfuzji nie jest wprost związany ze skróceniem czasu przebywania na bloku operacyjnym, co sugeruje Autor w omawianym dziale (dział Dyskusja str. 111).

W tabeli nr 1 (str. 47) porównane zostały grupy pod względem danych demograficznych, nie przedstawiono jednak wartości  $p$ , która wskazywałaby czy grupy różnią się istotnie. Wydaje się to ważne, zwłaszcza, że Doktorant na str. 24 wskazuje, że płeć żeńska jest czynnikiem wystąpienia zespołu małego rzutu.

W dyskusji Autor wskazuje na korzyści ekonomiczne dotyczące wielu podmiotów wynikające z zastosowania lewozymendanu, nie przedstawiając jednak w tym zakresie istotnych danych.

Powyższe krytyczne uwagi w żadnym stopniu nie umniejszają wartości przedstawionej rozprawy.

Stwierdzam, że temat przedstawionej rozprawy doktorskiej jest interesujący oraz ważny ze względów praktycznych i naukowych, a praca ma istotną wartość poznawczą.

Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. med. Macieja Zagórskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. med. Paweł Bugajski

*Paweł Bugajski*