

Dr hab. n. med. Marek Cisowski

profesor uczelni
Instytut Nauk Medycznych
<https://www.uni.opole.pl>



Uniwersytet Opolski
Instytut Nauk Medycznych
Wydział Lekarski
Kierownik Kliniki i Oddziału Kardiologii
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Opolu
45-401 Opole, Al. Witosa 26.
E-mail: marek.cisowski@uni.opole.pl

Ocena rozprawy doktorskiej

lekarza medycyny Macieja Zagórskiego

pt. „Ocena zastosowania Lewozymendanu u chorych ze znacznie upośledzoną funkcją mięśnia sercowego, poddanych operacji pomostowania aortalno - wieńcowego (CABG) w krążeniu pozaustrojowym.”

W grupie chorych kwalifikowanych do chirurgicznej rewaskularyzacji wieńcowej, znajdują się chorzy ze znacznie upośledzoną funkcją skurczową serca, którzy często prezentują objawy przewlekłej niewydolności serca. To grupa o znacznie podwyższonym ryzyku leczenia operacyjnego ze względu na niską frakcję wyrzutową lewej komory, czasami z rozstrzenią lewej komory i nierzadko z niedomykalnością czynnościową zastawki mitralnej, która wymaga korekty chirurgicznej.

Chorzy ze znacznie upośledzoną czynnością lewej komory serca (LVEF) często wymagają okołoperacyjnie dodatkowego wspomagania farmakologicznego (np. aminy presyjne) a czasami też wspomagania mechanicznego.

Lewozymendan może być bardzo przydatny w opiece okołoperacyjnej w wyżej wymienionej grupie operowanych pacjentów.

Doktorant, w swojej rozprawie zatytułowanej „Ocena zastosowania Lewozymendanu u chorych ze znacznie upośledzoną funkcją mięśnia sercowego, poddanych operacji pomostowania aortalno - wieńcowego (CABG) w krążeniu pozaustrojowym.”, dotyka ważnego problemu klinicznego, którego aspekty omawia wyczerpująco we wstępie, zwracając uwagę, że wiele badań i metaanaliz w które wpisuje się m. in. niniejsza dysertacja, posłużyło do walidacji nowych strategii terapeutycznych i stało się podstawą do usystematyzowania wskazań i zaleceń do ich stosowania.

Z tego punktu widzenia, dobór tematu należy ocenić niezwykle wysoko, zwłaszcza, że praca powstała pod kierunkiem dr hab. n. med. Mirosława Wilczyńskiego, profesora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, co daje rękojmię rzetelności w realizacji podjętego projektu.

Rozprawę doktorską lekarza medycyny Macieja Zagórskiego stanowi przedstawiona do oceny dysertacja, która ma układ klasyczny dla tego typu opracowań, liczy 157 stron, na których autor zawarł spis treści, wykaz stosowanych skrótów, wstęp, cele pracy, charakterystykę grup badanych, omówienie wyników, wnioski, wykaz piśmiennictwa oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Na koniec Autor dołączył kopie zgody Komisji Bioetycznej.

W obszernym liczącym 30 stron wprowadzeniu, przedstawił problematykę związaną z występowaniem, etiologią, diagnostyką oraz leczeniem chorych z choroby niedokrwiennej serca. Doktorant omawia także w tej części m. in. metody leczenia farmakologicznego, które obok opcji leczenia zabiegowego są podstawową bądź komplementarną metodą terapii w wielu postaciach choroby wieńcowej.

Osobny podrozdział we wprowadzeniu poświęcony jest szczegółowej charakterystyce Lewozymendanu, omówieniu mechanizmów jego działania i wskazań.

Wstęp, aczkolwiek mocno rozbudowany i w swym charakterze podręcznikowy, zachowuje należne proporcje, w sposób klarowny omawia przedstawioną problematykę i stanowi dobre wprowadzenie do dalszych części doktoratu.

Autor uzasadnia podjęcie projektu badawczego faktem, iż chorzy ze znacznie obniżoną funkcją, głównie lewej komory serca (LVEF<35%), narażeni są na wysokie ryzyko pooperacyjnej niewydolności serca, wystąpienia „zespołu małego rzutu” i zgonu we wczesnym okresie pooperacyjnym.

Celem badawczym jaki Autor sobie postawił była wczesna ocena skuteczności działania leku Lewozymendan, podawanego w okresie okołoperacyjnym, u chorych ze znacznie upośledzoną funkcją skurczową mięśnia sercowego, zakwalifikowanych do pomostowania tętnic wieńcowych lub wymagających dodatkowo plastyki bądź wymiany zastawki mitralnej.

W związku z tym postawił 3 cele badawcze, żeby sprawdzić czy zastosowanie Lewozymendanu w okresie okołoperacyjnym ma wpływ na:

1. Zmniejszenie śmiertelności w obserwacji 30-dniowej – pierwszo rzędowy twardy punkt końcowy
2. Zmniejszenie częstości występowania pooperacyjnego zespołu małego rzutu serca
3. Skrócenie pobytu chorych na OIOM-ie i ogólnego czasu hospitalizacji.

Jak podkreśla Autor w Polsce dotychczas nie zostało przeprowadzone prospektywne, randomizowane badanie kliniczne oceniające zastosowanie tego leku przed i w trakcie zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych, u chorych ze znacznie upośledzoną funkcją skurczową serca.

W dalszej kolejności w rozdziale Materiał i Metodyka Doktorant przedstawia projekt badania, na które uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi w czerwcu 2018 roku (Zgoda Nr RNN 225/18/KE z dnia 12.06.2018 r.).

Prospektywnym, randomizowanym badaniem objęto grupę 97 chorych zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego choroby niedokrwiennej serca ze znacznie upośledzoną funkcją mięśnia sercowego, u których przeprowadzono chirurgiczną rewaskularyzację tętnic wieńcowych lub rewaskularyzację rozszerzoną o zabieg na zastawce mitralnej. Wszystkie operacje wykonano w Klinice Kardiochirurgii UM w Łodzi w latach 2018 – 2020.

Pacjentów randomizowano do dwóch grup na zasadzie podwójnie ślepej próby, po spełnieniu kryteriów włączenia. Chorzy grupy badanej otrzymywali od 12 do 16 godz. przed operacją Lewozymendan w stałym wlewie dożylnym, bez dawki inicjującej, przez okres 24 godzin (0,11 mcg/kg/min - dawka łączna 12,5 mg). Chorzy grupy kontrolnej w tym samym algorytmie otrzymali placebo (0,9 % NaCl).

Za pierwszorzędowe punkty końcowe doktorant przyjął występowanie niekorzystnych powikłań sercowo-naczyniowych (MACCE) tj.:

- okołooperacyjny zawał serca
- wystąpienia zespołu „małego rzutu serca” (LCOS) we wczesnym okresie pooperacyjnym
- wystąpienia wstrząsu kardiogennego (CS) we wczesnym okresie pooperacyjnym
- śmiertelność 30-dniowa

Drugorzędowe punkty końcowe to:

- pooperacyjna echokardiograficzna ocena kurczliwości mięśnia sercowego
- czas pobytu chorego na oddziale pooperacyjnym po zabiegu
- konieczność zastosowania wspomaganie mechanicznego serca we wczesnym okresie pooperacyjnym
- stężenie markerów martwicy mięśnia sercowego (troponina i kinaza kreatynowa frakcja sercowa)
- ocena wyników z pomiarów hemodynamicznych za pomocą cewnika Swan-Ganz'a
- stężenia pozosta amin presyjnych zastosowanych u chorego (adrenalina, dobutamina, milirone)
- ocena funkcji nerek po operacji (GFR i kreatynina)
- czas pobytu pacjenta po operacji w szpitalu

Autor poddał analizie czynniki demograficzne wybrane wskaźniki laboratoryjne, kalkulowane ryzyko operacyjne, charakteryzując obydwie grupy i wykazując ich jednorodność.

Ocenie poddano także zmienne operacyjne tj. czas ECC, czas zakleszczenia aorty, czas reperfuzji, konieczność wspomaganie mechanicznego.

Zmienne pooperacyjne tj. parametry laboratoryjne Hb, Hct, PLT, WBC, glukoza, NT proBNP, TnI, CK-MB, Kreatynina, GFR, mocznik, wspomaganie mechaniczne IABP, ECMO, zastosowanie amin katecholowych - dawka i czas podaży na OIOM, zgon z

przyczyn sercowych, czas wentylacji mechanicznej, czas do wypisania chorego z OIOM na oddział kardiochirurgii, czas do wypisania chorego do domu.

Wartości wskaźników laboratoryjnych oceniane były na podstawie wyników otrzymanych przed zabiegiem oraz w dniu zabiegu i następnych dobach pooperacyjnych.

Wszyscy pacjenci byli znieczulani według jednolitego protokołu anestezjologicznego i chirurgicznego stosowanego standardowo u chorych z upośledzoną funkcją serca.

Operacje przeprowadzono w krążeniu pozaustrojowym wg. standardów klasycznych dla operacji pomostowania wieńcowego i operacji na zastawce mitralnej. Protekcja serca zapewniona była podaniem wysokopotasowej, zimnej, krwistej kardiopleginy zgodnie z protokołem Del Nido. Operacje przeprowadzono w normotermii ogólnoustrojowej.

Analizę statystyczną Autor oparł o adekwatne metody niezbędne dla oceny zmiennych ilościowych, jakościowych a ocenę porównawczą odpowiednio o test Manna-Whitney'a i test chi-kwadrat (z korektą Yatesa) lub Fishera, przyjmując poziom istotności 0,05. Do zbierania danych Autor użył arkusza kalkulacyjnego Microsoft Excel z pakietu Microsoft Office 2018, a analiza statystyczna została wykonana w oparciu o program R, wersja 4.1.3.

Ostatecznie do badania zakwalifikowano 47 chorych w grupie badanej (lewozymendanu) i 50 chorych w grupie kontrolnej (placebo).

W rozdziale Wyniki Badań Autor szczegółowo przedstawia poszczególne parametry będące przedmiotem analizy, którą zawarł i rozwinął w wyczerpującej liczącej 17 stron dyskusji. Ważną zaletą tej części pracy jest pogłębiona metaanaliza opublikowanych badań i konfrontacja z własnymi obserwacjami co potwierdza znakomite rozeznanie autora w tematyce.

Pracę wieńczy 13 szczegółowych wniosków, które nawiązują do tez i postawionych przez Doktoranta celów pracy.

1. Lewozymendan zastosowany przed zabiegiem operacyjnym nie zmniejsza ryzyka wystąpienia okołoperacyjnego zawału mięśnia sercowego.
2. Lewozymendan nie zmniejsza częstości występowania zespołu małego rzutu serca w okresie pooperacyjnym.
3. Lewozymendan nie zmniejsza częstości występowania wstrząs u kardiogennego (CS) we wczesnym okresie pooperacyjnym.
4. Lewozymendan nie zmniejsza śmiertelności po zabiegach CABG u chorych z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory.
5. Lewozymendan nie zwiększa frakcji wyrzutowej lewej komory serca (EF) przed wypisem pacjenta z oddziału do domu.
6. Lewozymendan skraca czas mechanicznej wentylacji pacjentów.
7. Lewozymendan skraca czasu pobytu chorych w OIOM oraz skraca czas pobytu w szpitalu.
8. Lewozymendan zmniejsza zapotrzebowanie na aminy katecholowe oraz wazopresory. Skraca czas stosowania w/wym. leków.
9. Lewozymendan nie zmniejsza liczby chorych, którzy wymagają mechanicznego wspomaganie serca takich jak: IABP i ECMO.
10. Lewozymendan zwiększa CI, SVI, LVSWI, HR obniża SVRI, PCWP, CVP.
11. Lewozymendan nie zmniejsza częstości niewydolności nerek po CABG i CABG z MVPI.
12. Lewozymendan zmniejsza krwawienie po zabiegu CABG i CABG z MVPI.
13. Lewozymendan nie zwiększa częstości występowania AF u chorych po zabiegach CABG i CABG z MVPL/MVR z niską frakcją wyrzutową lewej komory.

W konkluzji, na szczególne wyróżnienie zasługuje wybór tematyki pracy doktorskiej, która nawiązuje do problematyki niezwykle ważnej z punktu widzenia klinicznego. Niewydolność serca jest nadal powszechnie występującym problemem zdrowotnym, który pochłania olbrzymie koszty związane z samym procesem terapeutycznym a także w wymiarze społecznym związanym z epidemiologią występowania choroby.

Poprawa skuteczności i bezpieczeństwa leczenia operacyjnego tej szczególnie narażonej na liczne zagrożenia grupy chorych to niezwykle ważne zadanie dla

klinicysty i naukowca a potrzeba poszukiwania rzeczywistych korzyści ze stosowanej terapii ma wymiar indywidualny i społeczny.

Stąd za niezwykle cenne uważam tych kilka prostych i bezpośrednich odpowiedzi zawartych we wnioskach przedstawionych w dysertacji, dających praktyczne przesłanki do stosowania Lewozymendanu.

Przedstawiona praca w mojej ocenie spełnia przewidziane ustawowo wymogi dotyczące stopni i tytułów naukowych w związku z czym wnoszę do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lekarza medycyny Macieja Zagórskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku



Dr hab. n. med. Marek Cisowski
prof. Uniwersytetu Opolskiego

Opole, 24. 04. 2023