

Recenzja

rozprawy doktorskiej

lek. **Piotra Jakubowskiego** pt.

„Ocena rokowania odległego u pacjentów ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej”

Rozprawa doktorska Piotra Jakubowskiego dotyczy bardzo istotnego zagadnienia w kardiologii, jakim jest zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej (PLTW) i jego wpływ na odległe rokowanie pacjentów. Temat ten ma ogromne znaczenie kliniczne, ponieważ zwężenie PLTW wiąże się z wysokim ryzykiem poważnych powikłań, w tym zgonu, zwłaszcza w przypadku pacjentów nieleczonych lub niewłaściwie leczonych. Zwężenie PLTW jest rzadką, ale wyjątkowo niebezpieczną formą choroby wieńcowej, a wybór odpowiedniej strategii terapeutycznej (czyli przezskórnej angioplastyki wieńcowej – PCI, chirurgicznej rewaskularyzacji – CABG, lub leczenia zachowawczego) jest kluczowy dla długoterminowego przeżycia pacjentów.

Układ pracy

Rozprawa doktora Jakubowskiego składa się z 126 stron i obejmuje 17 tabel oraz 10 rycin, które stanowią integralną część pracy, ułatwiając zrozumienie wyników badania. Praca została podzielona na następujące rozdziały: wstęp, cele pracy, materiały i metody, wyniki, dyskusję, wnioski oraz bibliografię. Taki klasyczny układ jest zgodny z wymogami stawianymi tego rodzaju pracom i umożliwia czytelnikowi swobodne poruszanie się po poszczególnych częściach rozprawy.

Wstęp do pracy jest bardzo obszerny, liczy 21 stron, na których doktorant w sposób zwięzły i klarowny wprowadza czytelnika w tematykę pracy, opisując anatomie, patomechanizm oraz znaczenie kliniczne zwężenia PLTW. Szczególnie docenić należy, że autor przedstawił szczegółowo różne metody leczenia, takie jak PCI, CABG oraz postępowanie zachowawcze, podkreślając ich zalety i wady. Doktorant szczegółowo omawia wytyczne postępowania w chorobie pnia, pokazuje chronologię ewolucji dowodów naukowych i zaleceń na przestrzeni lat sięgając do roku 1988 (amerykańskie wytyczne ACC/AHA), a kończąc na roku 2019 i 2020 (europejskie wytyczne ESC). Wstęp ten doskonale wprowadza do dalszych rozdziałów pracy.

Cele pracy

Podstawowym celem rozprawy było zbadanie rokowania odległego pacjentów ze zwężeniem PLTW, w zależności od zastosowanego leczenia, czyli PCI, CABG lub leczenia zachowawczego. Cele szczegółowe obejmowały ocenę wpływu liczby zwężonych tętnic nasierdziowych na przeżycie pacjentów oraz wpływ różnych metod leczenia na wyniki długoterminowe. Postawienie tak szeroko zakrojonych celów było wyzwaniem, ale jak się okazało, doktorant umiejętnie opracował wyniki w oparciu o dobrze dobraną metodologię.

Innowacyjność pracy

Praca Piotra Jakubowskiego wnosi szereg innowacyjnych elementów, które zasługują na wyróżnienie:

1. Szerokie porównanie wyników leczenia zachowawczego, PCI oraz CABG u pacjentów ze zwężeniem PLTW w kontekście długoterminowego przeżycia, z licznymi analizami podgrup.
2. Dogłębna analiza wpływu charakterystyki angiograficznej i rozległości choroby PLTW na rokowanie pacjentów, co pozwala lepiej zrozumieć mechanizmy wpływające na wyniki leczenia.
3. Analiza wpływu charakterystyki anatomii tętnic wieńcowych (obecność gałęzi pośredniej) i rozległości choroby wieńcowej na rokowanie pacjentów.
4. Wielowariantowa analiza statystyczna dostarczyła dodatkowych informacji na temat interakcji pomiędzy różnymi czynnikami ryzyka a wynikami leczenia.

Metodyka

W rozdziale poświęconym materiałom i metodom doktorant przedstawił schemat badania retrospektywnego, w do którego włączono pacjentów poddanych diagnostyce i leczeniu zwężenia PLTW w Klinice Kardiologii II Katedry Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi od stycznia 2000 roku do grudnia 2004 roku. Chorych identyfikowano na podstawie dokumentacji medycznej z badania koronarograficznych wykonanych u 9185 pacjentów, 406 z nich miało istotne zwężenie PTWL. Dane z obserwacji długoterminowej, dochodzącej do blisko 16 lat, dostępne były dla 352 chorych – to duża, jak na badanie jednoośrodkowe, grupa pacjentów. Analiza statystyczna obejmowała porównanie grup pacjentów w zależności od zastosowanej terapii oraz liczby zwężonych tętnic. Należy pochwalić autora za klarowne przedstawienie metodologii i szczegółowe omówienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów z badania.

Za mocne strony zaproponowanej metodologii uważam:

1. Bardzo długa obserwacja pacjentów w badaniu dająca możliwość zrozumienia przebiegu naturalnego oraz korzyści z zastosowanych interwencji.
2. Zastosowanie wskaźników FFR i EuroSCORE, co zapewniło precyzyjną ocenę zaawansowania choroby oraz ryzyka operacyjnego.
3. Wielowariantowa analiza statystyczna, pozwalająca na kontrolę wielu zmiennych jednocześnie i identyfikację czynników mających wpływ na odległe rokowanie pacjentów.
4. Uwzględnienie różnorodnych strategii leczenia oraz charakterystyki angiograficznej, co nadaje pracy szeroki kontekst kliniczny.

Propozycje ulepszeń:

- Włączenie grupy kontrolnej bez zwężenia PLTW mogłoby dostarczyć dodatkowych porównań i pogłębić wnioski.
- Dołączenie danych z innego ośrodka pozwoliłoby na uzyskanie bardziej wyczerpujących wniosków, szczególnie w analizie podgrup.

Omówienie wyników

Autor szczegółowo porównuje przeżywalność pacjentów w zależności od zastosowanej metody leczenia – przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PCI), chirurgicznego pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) oraz

leczenia zachowawczego. W badaniu wykazano, że pacjenci poddani interwencyjnym metodom leczenia (PCI i CABG) charakteryzują się istotnie lepszymi wynikami w porównaniu z pacjentami, u których zastosowano leczenie zachowawcze. To kluczowe ustalenie, które potwierdza zasadność preferowania agresywnych strategii leczenia w przypadku zwężenia PLTW, co jest zgodne z dotychczasowymi wytycznymi międzynarodowymi.

Autor zaprezentował różnice w krzywych przeżycia pacjentów w zależności od zastosowanej metody leczenia. Krzywe te jasno wskazują, że najgorsze rokowanie mają pacjenci leczeni zachowawczo, co sugeruje, że zwężenie PLTW jest stanem wymagającym interwencji, a zaniechanie leczenia lub stosowanie jedynie terapii farmakologicznej nie przynosi zadowalających efektów. Natomiast pacjenci leczeni metodą CABG osiągnęli najlepsze wyniki długoterminowe, co potwierdza skuteczność tej metody w skomplikowanych przypadkach zwężenia PLTW.

Ciekawym elementem pracy jest porównanie wyników PCI i CABG. Autor wykazał, że choć obie te metody prowadzą do poprawy przeżywalności pacjentów w porównaniu z leczeniem zachowawczym, to CABG wydaje się być bardziej korzystną opcją w długim okresie. Wyniki te są zgodne z literaturą, która wskazuje na większą trwałość efektów CABG w porównaniu do PCI, szczególnie u pacjentów z wielonaczyniową chorobą wieńcową, co stanowi ważną implikację kliniczną dla lekarzy podejmujących decyzje terapeutyczne.

Jednym z najbardziej wartościowych aspektów badania jest analiza wpływu liczby zwężonych tętnic nasierdziowych na wyniki leczenia. Jak wynika z pracy, liczba ta ma istotny wpływ na rokowanie pacjentów, co potwierdza konieczność dokładnej oceny angiograficznej przed podjęciem decyzji o leczeniu. W badaniu wykazano, że pacjenci z większą liczbą zwężonych tętnic mają gorsze rokowania, co szczególnie dotyczy tych leczonych zachowawczo. Taki wniosek potwierdza, że u pacjentów z licznymi zwężeniami wskazana jest bardziej agresywna terapia, w tym chirurgiczna rewaskularyzacja.

W pracy zastosowano dwa kluczowe wskaźniki prognostyczne: FFR (częściową rezerwę przepływu) oraz EuroSCORE. Autor wykazał, że wartości te korelują z wynikami leczenia, co jest zgodne z dotychczasowymi badaniami naukowymi. Wartości FFR poniżej 0,80 były istotnym wskaźnikiem wskazującym na konieczność interwencji, a wysoki wynik EuroSCORE wiązał się z wyższym ryzykiem powikłań pooperacyjnych i gorszymi wynikami przeżycia. Wykorzystanie tych wskaźników w pracy nie tylko zwiększa jej wartość naukową, ale również ma praktyczne znaczenie dla codziennej pracy klinicznej, sugerując ich rutynowe stosowanie w ocenie pacjentów z chorobą PLTW.

Mocne strony:

1. Wyniki zostały przedstawione w sposób klarowny i logiczny, co umożliwia czytelnikowi zrozumienie wpływu różnych strategii leczenia na odległe przeżycie pacjentów.
2. Szczegółowa analiza porównawcza przeżywalności pacjentów w zależności od liczby zwężonych tętnic nasierdziowych, co dostarcza wartościowych informacji praktycznych.

Możliwe dodatkowe analizy:

- Dokonanie dodatkowej analizy podgrup w zależności od wyjściowej wartości FFR, w tym wartości FFR po angioplastyce pozwoliłoby zrozumieć na ile pełna czynnościowa rewaskularyzacja wpływa na wyniki odległe oraz czy pacjenci z wyjściowo niższym FFR mają inne ryzyko.
- Można by w większym stopniu odnieść się do wyników badań międzynarodowych, aby lepiej osadzić wyniki pracy w globalnym kontekście.
- Praca mogłaby zyskać na rozszerzeniu analizy podgrup pacjentów, np. w zależności od wieku, płci, czy współistniejących schorzeń. Pozwoliłoby dostarczyć dodatkowych informacji na temat specyficznych grup pacjentów, którzy mogliby odnieść największe korzyści z określonych metod leczenia.

Podsumowując, przyjęta przez autora metodologia rozprawy jest odpowiednia do zrealizowania postawionych celów badawczych. Analiza statystyczna, uwzględniająca wiele zmiennych jednocześnie, pozwala na wyciągnięcie miarodajnych wniosków. Wybór grup pacjentów oraz zastosowanie nowoczesnych wskaźników prognostycznych czyni tę pracę niezwykle wartościową z perspektywy praktyki klinicznej. Wnioski sformułowane przez autora są dobrze powiązane z uzyskanymi wynikami. Są one spójne z analizą statystyczną i stanowią logiczne podsumowanie przeprowadzonych badań. Doktorant słusznie wskazuje na wyższość leczenia interwencyjnego (PCI i CABG) nad leczeniem zachowawczym, co jest istotnym wkładem w dalszy rozwój terapii choroby PLTW.

Z obowiązku recenzenta mam następujące spostrzeżenia, uwagi i zapytania:

1. Dużą wartością przeprowadzonej analizy jest wykorzystanie materiału zgromadzonego w dokumentacji medycznej Kliniki na przestrzeni dekad oraz skorzystanie z baz Departamentu Spraw Obywatelskich Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji.
2. Większość dotychczasowych badań, w tym badań randomizowanych, analizujących strategie leczenia w chorobie PLTW, nie objęła chorych z zawałem mięśnia sercowego. Dużym wyróżnieniem pracy jest fakt, że pacjenci z zawałem mięśnia sercowego stanowili aż 17% grupy badanej i częściej byli leczeni metodą angioplastyki PLTW niż CABG (46% vs. 9%).
3. Warto podkreślić rzetelny opis metodologii rozpoznawania choroby wieńcowej. W części tej można dyskutować ze sposobem oceny istotności zwężenia w oparciu o QCA angiograficzny vs ocenę czynnościową. Jeżeli jest to możliwe, sugeruję dokonanie osobnej analizy w zależności o wartość oceny czynnościowej, oczywiście pod warunkiem, że jej liczebność na to pozwoli.
4. W analizie 30-dniowej Doktorant wykazał bardzo drastyczny spadek przeżywalności w pierwszym tygodniu od zabiegu. Ciekawym byłoby przyjrzenie się czynnikom ryzyka wczesnego zgonu, szczególnie w odniesieniu do charakterystyki klinicznej oraz parametrów zabiegu (użycie obrazowania, wielkość stentu, uzyskane minimalne światło naczynia, malapozycja, dyssekcje, złożoność zabiegu etc.)
5. W analizie czynników ryzyka zgonu do 6 miesięcy Autor wskazuje na trzy: istotne zwężenie w segmencie proksymalnym GO i w segmencie środkowym PTW oraz skrzeplinę w GO. Pomija obecność skrzepliny w GPZ, najpewnie ze względu na graniczną wartość $p = 0,052$. Z punktu widzenia metodologii interpretacji biostatystycznej nie jest to błąd, jednak z klinicznego punktu widzenia, gdzie

zaledwie 16 chorych miało skrzeplinę w GPZ, fakt 11% zgonu <6 miesięcy vs. 4% zgonów >6 miesięcy wymaga komentarza.

6. Doktorant wskazuje, że w obserwacji 10-letniej śmiertelność w grupie leczonej PCI PLTW i CABG była podobna i niższa niż śmiertelność w grupie leczonej zachowawczo (odpowiednio 43% vs. 39% vs. 62%, $p < 0,001$). O ile nie wykazano istotności statystycznej w śmiertelności 10-letniej PCI vs. CABG, należałoby tę obserwację ubarwić komentarzem, że każde dwie populacje poddane wystarczająco długiej obserwacji będą miały jednakową śmiertelność. Liczebność populacji po 10 latach wynosiła połowę wyjściowej, zatem uzyskanie istotności statystycznej stało się bardzo trudne.
7. Autor wskazuje, że na czas przeżycia nie miała wpływu obecność gałęzi pośredniej. Jednocześnie w Tabeli 6 podaje, że szansa przeżycia powyżej 6 miesięcy była trzykrotnie wyższa w grupie pacjentów, u których stwierdzono gałąź pośrednią (18% vs 33%, $p = 0,08$).
8. Na przestrzeni lat odsetek pacjentów leczonych PCI PLTW wzrósł z 3,8% w 2000 roku do 19,0% w roku 2004. Interesującym byłoby przeanalizowanie, czy wraz z większą ilością zabiegów, a przy tym większym doświadczeniem, zmienia się przeżywalność długoterminowa pacjentów.
9. Czas przeżycia pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia zachowawczego (74 osoby – 21%), był istotnie krótszy niż pacjentów, u których wykonano PCI którejkolwiek tętnicy wieńcowej lub CABG (HR=1,64, 95% CI 1,23-2,18). Biorąc pod uwagę, że byli to pacjenci zdyskwalifikowani z leczenia zabiegowego, należałoby przeprowadzić po pierwsze analizę charakterystyki klinicznej w zależności od zastosowanego leczenia, a po drugie prób zniwelowania ew. różnic w analizie typu *propensity score matching*.

Powyższe uwagi nie umniejszają mojej pozytywnej oceny pracy doktorskiej lek. Piotra Jakubowskiego.

Podsumowując, stwierdzam, że powierzona mi do oceny praca doktorska lek. Piotra Jakubowskiego pt. „Ocena rokowania odległego u pacjentów ze zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej” spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień naukowy doktora nauk medycznych. Upoważnia mnie to do przedstawienia Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosku o dopuszczenie lek. Piotra Jakubowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Szczególnie chcę podkreślić, że przedstawiona praca dotyczy niezwykle istotnego klinicznie problemu i wnosi cenne, praktyczne wnioski, które mogą mieć bezpośrednie przełożenie na codzienną praktykę kardiologiczną.

prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Łukasz Koltowski

dr hab. n. med. Łukasz Koltowski
lekarz specjalista kardiologii
2520486

