Warszawa, 22 grudnia 2017

Dr hab. med. Tomasz Pawłowski

Klinika Kardiologii Inwazyjnej

CSK MSWIA

Warszawa

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Macieja Południewskiego zatytułowana „Ocena wpływu zahamowania funkcji płytek krwi, wybranych parametrów klinicznych i biochemicznych na reperfuzję mięśnia sercowego u chorych z zawałem serca leczonych inwazyjnie"

Ostatnie kilkanaście lat to dynamiczny rozwój kardiologii inwazyjnej i znaczne ulepszenie technik zabiegowych oraz farmakoterapii okołozabiegowej w populacji pacjentów ze świeżym zawałem serca. Pomimo tego, w dość znacznej grupie pacjentów wyniki leczenia inwazyjnego są złe, włączając w to także wystąpienie powikłania zawału jakim jest zgon w okresie obserwacji wewnątrzszpitalnej jak i odległej. Oczywiście przyczyną tego jest złożona i bardzo często odpowiada za niego kilka nakładających się czynników. Jednym z dobrze udokumentowanych czynników pogarszających rokowanie pacjentów ze STEMI jest zjawisko upośledzonej reperfuzji tkankowej (*no-reflow phenomenon*). Wśród czynników predysponujących do wystąpienia tego niekorzystnego zjawiska wymienia się między innymi przednia lokalizację zawału serca, długi czas niedokrwienia, zaawansowany wiek pacjenta, zaburzenia gospodarki lipidowej i węglowodanowej. Patomechanizm jest złożony, jednak jednym z czynników odgrywających ważną rolę są płytki krwi. Liczne badania przedkliniczne oraz randomizowane badania na dużych grupach pacjentów dowiodły, że stosowanie leków wpływających na funkcję płytek krwi (np. klopidogrelu) w warunkach przedszpitalnych zmniejsza częstość występowania zjawiska „*no-reflow*". Oporność na klopidogrel i kwas acetylosalicylowy, może przyczynić się do nadmiernej aktywacji płytek krwi i prowadzić do zaburzeń przepływu w mikrokrążeniu po reperfuzji nasierdziowej.

W codziennej praktyce identyfikacja pacjentów zagrożonych wystąpieniem zjawiska „*no-reflow*" jest trudna i opiera się na szeregu opisanych wcześniej czynnikach klinicznych oraz biochemicznych.

W przedstawianej rozprawie doktorskiej lek. Maciej Południewski podjął próbę identyfikacji czynników ryzyka zjawiska „*no-reflow*" w prospektywnie ocenianej populacji pacjentów z zawałem serca STEMI leczonych w Klinice Kardiologii Inwazyjnej w Białymstoku.

Przedstawiona do recenzji praca ma typowy układ, obejmuje 126 stron, w tekście umieszczono 34 tabele i 16 rycin. Tak duża ilość dokumentacji graficznej pracy nie tylko pozwala zapoznać się z wynikami pracy, ale także służy do przedstawienia tematyki pracy we wstępie pracy. Wszystkie Tabele i Ryciny zostały spisane w ostatnich rozdziałach pracy, co znacznie ułatwia dotarcie do poszczególnych grafik. Ponadto praca zawiera 202 pozycje piśmiennictwa, dobrze dobranego do tematyki pracy, streszczenie w języku polskim i angielskim. Na uznanie zasługuje spis użytych w pracy skrótów, tym bardziej, ze część z nich są wysokospecjalistyczne.

Wstęp przedstawianej pracy jest bardzo rozbudowany, przybliża czytelnikowi nie tylko podstawowe dane o jednostce chorobowej jakim jest zawał serca STEMI (w tym o historii leczenia), ale przede wszystkim przedstawia szczegółowe dane na temat zjawiska „*no-reflow*", reaktywności płytek i metod ich oznaczania. Przegląd literatury dokonany przez Doktoranta doskonale przygotowuje czytelnika do analizy wyników pracy. Jak wspomniano powyżej, zamieszczone w tym fragmencie pracy Ryciny i Tabele doskonale ilustrują zagadnienie omawiane w pracy.

Kolejny rozdział jest zatytułowany „Cel pracy". Doktorant stawia sobie za cel ocenę reaktywności płytek krwi w trakcie leczenia podwójną terapią przeciwpłytkową u pacjentów z zawałem serca STEMI leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową i jej wypływ na częstość występowania zjawiska upośledzonej reperfuzji tkankowej, a także próbę ustalenia optymalnej metody oceny zjawiska „*no-reflow*" wraz z wyodrębnieniem czynników klinicznych i biochemicznych predysponujących do wystąpienia tego zjawiska. Dodatkowymi celami jest ocena wpływu stężenie GDF-15 na częstość występowania zjawiska „*no-reflow*".

Ostatni cel to ocena śmiertelności pacjentów skutecznie leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową w tym w odniesieniu do analizowanych w pracy parametrów.

Rozdział „Pacjenci i metodyka" zawiera kryteria włączenia i wykluczenia do badania, które jak podkreśla Doktorant, uzyskało akceptację Lokalnej Komisji Bioetycznej. Opis metod stosowanych przez Doktoranta w ocenie demograficznej, klinicznej, angiograficznej oraz biochemicznej jest skrócony, trzeba jednak przyznać, że we wstępie Doktorant zawarł opisy wszystkich technik używanych w pracy, przy czym dodatkowo dokładnie opisuje wyniki prac i badań, które doprowadziły do powstania danej metodologii.

Rozdział „Wyniki" został skonstruowany inaczej niż w typowej pracy doktorskiej czy naukowej. Podstawą prezentacji wyników uzyskanych przez Doktoranta są Tabele i Ryciny z minimalna ilością komentarza. Taki układ sprawia, że z jednej strony należy docenić wysiłek Doktoranta w analizie i przedstawieniu licznych danych uzyskanych z pracy nad materiałem zgromadzonym w trakcie pracy doktorskiej, a drugiej utrudnia to bardzo zapoznanie się z wynikami pracy. Trzeba jednak podkreślić, że zaproponowany przez Doktoranta podział rozdziału na poszczególne podrozdziały, które następnie stanowią podstawę do przeprowadzenia dyskusji w kolejnym rozdziale.

Wyniki uzyskane przez Doktoranta są ciekawe i zgodne w danymi literaturowymi w aspekcie demograficznych, klinicznych i angiograficznych czynników ryzyka wystąpienia zjawiska „no-reflow" i jego wpływu na rokowanie odległe. W pracy nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w reaktywności płytek krwi indukowanej kwasem arachidonowym i adenozynodifosforanem w badanych grupach, natomiast w grupie z krótkim czasem „*pain-to-balloon*" (< 6 godzin) zaobserwowano znamiennie wyższą reaktywność płytek krwi, hamowaną przez klopidogrel, ocenianą w piątej dobie hospitalizacji u chorych z „*no-reflow*".

Ciekawe wyniki Doktorat przedstawił w analizie wpływu białka GDF-15 na częstość występowania zjawiska „no-reflow". Nie dość, że analiza wykazał, że wartość 1498,65 pg/ml była czynnikiem ryzyka dla wystąpienia tego zjawiska, to jego ponad dwukrotność jest czynnikiem ryzyka zgonu w rocznej obserwacji. W pełni należy się zgodzić z Doktorantem, że obecne metody oznaczenia tego białka są czasochłonne i nie nadają się do szybkiej analizy ryzyka pacjenta. Z drugiej strony, trzeba pamiętać, że ta obserwacja ma spore implikacje kliniczne i techniczne. Niestety w pracy zabrakło pogłębionej analizy danych klinicznych i angiograficznych, które można by modyfikować aby poprawić rokowanie pacjenta, który po oznaczeniu GDF-15 jest zagrożony gorszym rokowaniem w okresie rocznej obserwacji. Jedynym parametrem jest czas opóźnienia „pain-to-balloon" na który pracownicy systemu opieki zdrowotnej mają wpływ przez edukację pacjentów i optymalizację własnych działań. Nie zostało to podkreślone w pracy.

Przeprowadzona przez Doktoranta dyskusja analizuje każdy z uzyskanych wyników i odnosi się do dostępnych już w literaturze danych, w tym z opublikowanych ostatnio badań klinicznych. Spośród wielu czynników ryzyka zgonu w obserwacji odległej, Doktorant celnie identyfikuje wiek pacjenta, wysoką częstość rytmu serca przy przyjęciu oraz wysokie (>3428,09 pg/ml) stężenie GDF-15.

Na uwagę zasługuje podrozdział „Ograniczenia badania", w którym Doktorant omawia problemy z rekrutacją do badania związane z problemami czysto logistycznymi oraz brakiem oceny angiogramów w innych przydatnych skalach oceny takich jak np. TIMI thrombus grade. W tym miejscu należy podkreślić, że dla rzetelności wyników należy ocenić tzw. śmiertelność sercowo-naczyniową, która jest o wiele niższa niż śmiertelność ogólna z innych przyczyn. Uważam, że w przyszłości Doktorant mógłby się pokusić o uzyskanie takich danych, co z pewnością zwiększy szansę pracy na publikację w wysoce punktowanym czasopiśmie recenzowanym.

Z obowiązku Recenzenta pozwolę sobie na kilka uwag dotyczących przedstawionej pracy doktorskiej.

Praca mogła by wiele zyskać, gdyby była napisana stylistycznie lepszą polszczyzną, zwłaszcza jest to widoczne we „Wstępie" i częściowo w „Dyskusji". Bardzo drobne błędy interpunkcyjne nie umniejszają wartości pracy.

Jak wspomniano powyżej, rozdział „Wyniki" jest oparty na prezentacji Tabel i Rycin, co może sprawiać kłopot czytelnikom przyzwyczajonym do klasycznego układu prac doktorskich. Dobrze, że klasyczny układ tekstowy znajdujemy w streszczeniu zarówno polskim jak i angielskim.

Kilka uwag merytorycznych. Żałuję, że Doktorant nie poświecił więcej miejsca na przedstawienie danych biochemicznych, fizjologicznych i naukowych białka GDF-15, które jak się wydaje jest jednym głównych celi przeprowadzonej pracy doktorskiej.

W kryteriach włączenia podano, że do badania kwalifikowali się pacjenci, którzy otrzymali 600 mg klopidogrelu. Kolejno znajdujemy informację (populacja badana), że każdy chory przed lub w trakcie zabiegu angioplastyki wieńcowej otrzymał kwas acetylosalicylowy, dawkę nasycająca klopidogrelu. W pracy jest brak informacji czy pacjenci, którzy otrzymywali 300 mg klopidogrelu byli wyłączni z badania. Dodatkowo, przydała by się informacja o zależności pomiędzy podaniem klopidogrelu od zespołu Ratownictwa Medycznego (czyli

domniemając około 30 minut wcześniej…) i w trakcie zabiegu angioplastyki w odniesieniu do czasu opóźnienia całkowitego. Praca zyskała by także na analizie „post-hoc", gdyby dokonać analizy podgrupy z identyfikowanymi niezależnymi czynnikami ryzyka upośledzonej reperfuzji tkankowej (czas od początku bólu do rewaskularyzacji, przednia lokalizacja zawału serca, predylatacja, wyższa aktywność CK-MB w chwili przyjęcia, niższe skurczowe ciśnienie tętnicze, niższa frakcja wyrzutowa lewej komory oraz wyższe stężenie fibrynogenu) i porównać ją z grupą bez tych cech w zakresie reaktywności płytek, stężenia białka GDF-15 i wyników obserwacji odległej. Mam nadzieję, że Doktorant będzie kontynuował ten wątek w kolejnych publikacjach.

Poczynione uwagi nie zmniejszają wartości pracy, a uzyskane wyniki potwierdzają dotychczasowe obserwacje kliniczne, a przede wszystkim skłaniają do dalszych prac nad tematem podjętym przez Doktoranta. Biorąc pod uwagę, że obecnie klinicyści dysponują nowymi technologiami i nową farmakoterapią, implementowanie tej wiedzy może być kluczowe dla pełnej oceny tejże technologii.

Rozprawa doktorska lek. Macieja Południewskiego „Ocena wpływu zahamowania funkcji płytek krwi, wybranych parametrów klinicznych i biochemicznych na reperfuzję mięśnia sercowego u chorych z zawałem serca leczonych inwazyjnie" spełnia wszystkie wymagania stawiane pracom doktorskim. W związku z tym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białystoku wniosek o dopuszczenie lek Macieja Południewskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Pracowni Kardioangiograficznej
Kliniki Kardiologii Inwazyjnej
dr hab. n. med. Tomasz Pawłowski
specjalista kardiolog