Recenzja

Pracy doktorskiej lekarza medycyny **Macieja Adama Południewskiego**

pt.:

„ Ocena wpływu zahamowania funkcji płytek krwi, wybranych parametrów klinicznych i biochemicznych na reperfuzję mięśnia sercowego u chorych z zawałem serca leczonych inwazyjnie."

Z dużym zainteresowaniem zapoznałam się z rozprawą doktorską lek. med. Macieja Adama Południewskiego.

Wybór tematu jest bardzo trafny i klinicznie przydatny uwzględniając zagrożenia związane z nieuzyskaniem pełnej reperfuzji mięśnia sercowego po zabiegach rewaskularyzacji w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI). Niepełna reperfuzja lub brak reperfuzji (tzw. no-reflow phenomenon) w przebiegu leczenia STEMI łączy ze skróceniem czasu przeżycia chorych w porównaniu do populacji chorych, u której udało się osiągnąć reperfuzję. Paradoksalnie, zarówno samo niedokrwienie mięśnia sercowego i czas jego trwania, jak również gwałtowne przywrócenie przepływu wieńcowego leżą u podstawy patomechanizmu 'no-reflow'.

Doktorant, przeanalizował stosunkowo łatwo dostępne wskaźniki reperfuzji mięśnia sercowego, tj. rezolucja uniesienia odcinka ST w zapisie EKG o 50% oraz 70%, skalę przepływu w angiografii TIMI oraz cTFC, reperfuzję na podstawie skali MBG (Myocardial Blush Grade) odnoszącej się do przepływu w obrębie mikrokrążenia wieńcowego co pozwala na szerokie ich zastosowanie w ośrodkach kardiologicznych, również tych, w których nie ma łatwego dostępu do metod z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego lub echokardiografii kontrastowej.

W przedstawionej mi do recenzji pracy doktorskiej, na szczególną uwagę zasługuje pomiar stężenia czynnika wzrostu i różnicowania 15 (GDF-15) oraz skorelowanie go z czynnikami ryzyka no-reflow, samym zjawiskiem no-reflow jak i ocena jego wartością prognostycznej. Jest to niewątpliwie nowość. Również, analiza reaktywności płytek krwi i jej wpływ na częstość zjawiska no-reflow stanowią istotny wkład doktoranta w kardiologię.

Układ pracy doktorskiej jest typowy, składa się z 10 rozdziałów zawierających wstęp, cele pracy, charakterystykę grupy i metodykę, wyniki, dyskusję, wnioski, ograniczenia pracy, streszczenia w języku polskim i w języku angielskim, piśmiennictwo. Ponadto, zawiera spis rycin i tabel, oraz indeks skrótów.

W 16 rycinach i w 34 tabelach przedstawiono wyniki badań wraz z analizą statystyczną. Rozprawa doktorska zawiera 202 pozycje piśmiennictwa właściwie dobranego i wykorzystanego. Praca liczy 126 stron maszynopisu.

W obszernie napisanym Wstępie, podzielonym na 9 podrozdziałów, Doktorant omawia najważniejsze zagadnienia związane z definicją, patofizjologią i epidemiologią ostrych zespołów wieńcowych, techniką leczenia rewaskularyzacją, leczeniem i mechanizmami działania leków przeciwpłytkowych, metodami oceny aktywności i reaktywności płytek krwi, patomechanizmami i metodami oceny zaburzeń reperfuzji tkankowej.

Założenia i cele pracy są jasno sformułowane. Autor sformułował 5 celów szczegółowych, tj:

1. Ocena 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.
2. Próba ustalenia optymalnej metody oceny zjawiska „no-reflow".
3. Wyodrębnienie czynników klinicznych i biochemicznych predysponujących do wystąpienia zjawiska upośledzonej reperfuzji tkankowej.
4. Ocena wpływu stężenie GDF-15 na częstość występowania zjawiska „no-reflow".
5. Identyfikacja czynników ryzyka rocznej śmiertelności pacjentów skutecznie leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową.

Materiał i metody zostały dobrane poprawnie. Badaniami objęto 100 losowo dobranych chorych, z zespołem STEMI, poddanych skutecznej angioplastyce tętnicy dozawałowej, których poddano obserwacji wewnątrzszpitalnej i rocznej.

Doktorant postawił sobie na zadanie przeanalizowanie wielu zmiennych mogących mieć wpływ na występowanie zjawiska no-reflow i śmiertelność roczną.

Wyniki badań przedstawiono bardzo szczegółowo. Przeprowadzona analiza wyników wykazała, że upośledzona reperfuzja tkankowa wystąpiła u 39% chorych i m.in. wiązała się częściej z opóźnionym zabiegiem, niewydolnością nerek, paleniem papierosów, wyższym SYNTAX score, oraz chorobą odcinka proksymalnego LTW, wyższymi markerami martwicy

mięśnia sercowego, fibrynogenu i kwasu moczowego.

Doktorant wykazał silny związek pomiędzy stężeniem GDF-15 a zjawiskiem no-reflow oraz śmiertelnością w rocznej obserwacji. W analizie jednoczynnikowej, GDF-15 okazał się niezależnym silnym czynnikiem ryzyka no-reflow (OR=3,64; 95%CI 1,30-10,19) oraz zgonu w rocznej obserwacji (OR=23; 95%CI 3,68-10,143,8)

Przy tak dużych wartościach GDF-15 warto by było przedstawić jego stężenie w ng/mL a nie pg/mL (np. Tabela 29: 1,498 ng/mL [~1.5 ng/ml] zamiast 1498 pg/ml). Mniejsze wartości są łatwiejsze do zapamiętania.

W analizie wieloczynnikowej dla zjawiska no-reflow, Doktorant wykazał 7 parametrów niezależnych, tj. frakcja wyrzutowa, brak rezolucji odcinka ST o 50%, zawał ściany przedniej, długi czas od początku bólu do zabiegu, stężenie CK-MB, fibrynogenu oraz wartość ciśnienia skurczowego przy przyjęciu.

Ponadto, Autor wykonał wieloczynnikową krokową regresję logistyczną, w której wiek, stężenie GDF-15>3428,09pg/mL oraz częstość akcji serca przy przyjęciu okazały się istotnymi statystycznie czynnikami ryzyka zgonu w rocznej obserwacji. W ocenie Recenzenta, bardziej trafionym byłoby wykonanie analiz wieloczynnikowych metodą analizy hazardu proporcjonalnego Coxa, ponieważ znane są czasy zgonu pacjentów. Analiza Coxa mogłaby też wskazać na inne niezależne czynniki ryzyka zgonu wieńcowego tj chociażby lokalizacja zawału na ścianie przedniej, uprzedni wywiad choroby wieńcowej czy częstość rytmu serca po zabiegu.

Cenne dane wnosi porównanie przeżywalności Kaplana-Meiera pacjentów z prawidłową i upośledzoną reperfuzją tkankową w rocznej obserwacji, wskazująca na samoistną wartość rokowniczą wystąpienia zjawiska no-reflow.

Analiza dokonana przez doktoranta dowodzi, że nie było wyraźnego związku pomiędzy reaktywnością płytek krwi w trakcie leczenia podwójną terapią przeciwpłytkową u pacjentów z zawałem serca STEMI leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową a częstością występowania zjawiska upośledzonej reperfuzji tkankowej.

Uzyskane wyniki doktorant omówił wyczerpująco i znakomicie skonfrontował z danymi piśmiennictwa. Wyniki w pełni uzasadniają wnioski z pracy.

Niewielkim ograniczeniem pracy, jest przedstawienie wyników pracy w tabelach, bez podania czy dane w nawiasach dotyczą średnich/median, kwartyli, odchyleń standardowych czy zakresów. Dobrym zwyczajem jest podanie po zmiennej ocenianej, wartości które są

wyszczególnione.

Niemniej jednak nie umniejsza to wartości rozprawy doktorskiej, którą oceniam bardzo wysoko. Wyniki badań wnoszą wartości poznawcze i mają dużą wartość dla praktykujących lekarzy.

Dyskusja stanowi bardzo ciekawe, i wartościowe opracowanie. W podsumowaniu pragnę podkreślić, że doktorant wykazał się znajomością badanego problemu i znajomością redagowania pracy. Opracowanie to wymagało ogromnego nakładu pracy.

Wnioski sformułowane w pracy doktorskiej w pełni odpowiadają celom pracy i osiągniętym wynikom.

Praca zasługuje na wyróżnienie.

Pracę oceniam pozytywnie. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule naukowym w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.

W związku w powyższym, mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, wniosek o dopuszczenie lek. med. Macieja Adama Południewskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. UJ dr hab. n. med.
ANNA KABŁAK - ZIEMBICKA
Specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG
1955879

Kraków, 18 listopada 2017

Prof. UJ, dr hab. med. Anna Kabłak-Ziembicka