Gdynia, 16.06.2019 r.

prof. dr hab. n. med. Marek Koziński, FESC[1,2,3]

[1]Kierownik Kliniki Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

[2]Kierownik Zakładu Podstaw Medycyny Klinicznej, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

[3]Prodziekan ds. naukowo-badawczych Wydziału Lekarskiego CM UMK

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Ignacego Dobrzyckiego pt. „Zabiegi przezskórnych interwencji wieńcowych w późnej starości" napisanej pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Hanny Bachórzewskiej-Gajewskiej

U chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi leczenie interwencyjne w porównaniu do innych strategii postępowania redukuje śmiertelność i częstość ponownych zawałów serca, a u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową zmniejsza nasilenie dławicy i poprawia wydolność wysiłkową. W ostatnich kilkunastu latach w Polsce dokonał się skok cywilizacyjny w zakresie zwiększenia dostępności do zabiegów koronarografii i przezskórnych interwencji wieńcowych (PCI). Wg danych Asocjacji Interwencji Sercowo-Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Polsce wykonuje się corocznie prawie 200 000 koronarografii i ponad 110 000 zabiegów PCI. Wraz ze wzrostem dostępności w/w zabiegi zaczęto powszechnie wykonywać u seniorów, których szybko przybywa w naszym kraju. Chorzy ci zwykle charakteryzują się bardziej nasilonymi i złożonymi zmianami w tętnicach wieńcowych, licznymi chorobami współistniejącymi, a także często towarzyszącym zespołem kruchości. W konsekwencji u pacjentów w wieku podeszłym podświadomie oczekujemy większej częstości powikłań oraz gorszych klinicznych wyników zabiegów PCI, choć dane, zwłaszcza polskie, na ten temat są nieliczne. Zasadniczo strategia postępowania u pacjentów z chorobą wieńcową w wieku podeszłym nie różni się w stosunku do młodszych pacjentów. Niemniej, zwłaszcza osoby w wieku powyżej 80 lat były tylko w niewielkim odsetku reprezentowane w randomizowanych próbach klinicznych wyznaczających współczesne standardy postępowania w chorobie wieńcowej. Dodatkowo chorzy ci jedynie wyjątkowo są poddawani zabiegom pomostowania aortalno-wieńcowego. Zatem w praktyce u sędziwych pacjentów z chorobą wieńcową realne opcje terapeutyczne

obejmują strategię interwencyjną bądź zachowawczą, każdą z nich w połączeniu z optymalną farmakoterapią. Dodatkowe odmienności w porównaniu do młodszych chorych poddawanych PCI dotyczą rzadszego stosowania u seniorów tikagreloru oraz inhibitorów płytkowej glikoproteiny IIb/IIIa, a także faktu, że prasugrel jest przeciwskazany u chorych powyżej 75 r.ż. bądź z częstym w populacji seniorów przebytym udarem mózgu lub napadem przemijającego niedokrwienia mózgu.

W tym kontekście temat przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej jest bardzo interesujący, aktualny i ważny z klinicznego punktu widzenia. Należy także podkreślić, że praca obejmuje bardzo duży materiał z jednego z najbardziej prężnie działających polskich ośrodków kardiologii interwencyjnej. Niezwykle cenne są uzyskane z Ministerstwa Cyfryzacji dane dotyczące śmiertelności odległej pacjentów objętych badaniem.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Ignacego Dobrzyckiego ma klasyczny układ 264-stronnicowej pracy badawczej i składa się z typowych rozdziałów (Wstęp, Cel badania, Materiał i metody, Wyniki, Dyskusja, Ograniczenia badania, Wnioski oraz Piśmiennictwo). Zawiera także spis treści, streszczenie w języku polskim, wykaz skrótów oraz spisy tabel i rycin, który ułatwiają lekturę. Niewielkie mankamenty obejmują: brak streszczenia w języku angielskim oraz fakt, że wykaz skrótów znajduje się dopiero na stronie 234, między streszczeniem a spisem tabel (zamiast na początku rozprawy), choć z drugiej strony rozwinięcia wszystkich użytych skróty były oczywiste dla recenzenta.

W 29-stronnicowym wstępie rozprawy Doktorant omawia: aktualne trendy w strukturze demograficznej polskiego społeczeństwa prowadzące do wzrostu odsetka osób w wieku podeszłym, zmiany w organizmie człowieka związane ze starzeniem się, a także odmienności w zakresie przebiegu klinicznego choroby wieńcowej oraz jej diagnostyki i terapii u starszych pacjentów. Treść tego rozdziału jest głęboko przemyślana, a jego starannie napisany tekst stanowi wartościowe źródłowo wiedzy dla czytelnika.

Po tym doskonałym wprowadzeniu Doktorant formułuje cel pracy, którym obejmuje „analizę wykonanych przezskórnych zabiegów wieńcowych diagnostycznych i terapeutycznych u pacjentów po 75 roku życia z oceną rokowania w okresie szpitalnym i odległym". Dodatkowo Autor rozprawy wyróżnia 7 celów szczegółowych, w tym subanalizy i) populacji kobiet i mężczyzn, ii) chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi i dławicą stabilną, iii) rodzajów wykonywanych zabiegów PCI, iv) częstości powikłań PCI, v) występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i chorób współistniejących, vi) ocenę angiograficzną tętnic wieńcowych u chorych poddanych PCI oraz vii) analizę

przeżycia wewnątrzszpitalnego i odległego. Cele szczegółowe są w pełni adekwatne i niewątpliwie przyczyniają się do osiągnięcia celu głównego.

W rozdziale Materiał i metody Doktorant wyczerpująco opisał metodykę badania. Badanie miało charakter retrospektywnego, jednoośrodkowego rejestru obejmującego kolejnych pacjentów hospitalizowanych w Klinice Kardiologii Inwazyjnej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku w latach 2008-2013. Analizowane dane pochodziły z: szpitalnego systemu komputerowego „Solmed", bazy danych Kliniki Kardiologii Inwazyjnej „Kardmed" oraz tradycyjnej dokumentacji medycznej. W pracy przyjęto podział starości oparty na The Merk Manual of Geriatrics. Na potrzeby rozprawy doktorskiej Autor wprowadził pojęcie przezskórnego zabiegu wieńcowego, które obejmowało: i) koronarografię, ii) koronarografię z PCI, iii) koronarografię z PCI z dodatkowymi zabiegami (FFR, IVUS, rotablacja), iv) sam zabieg PCI lub v) koronarografię z zabiegami dodatkowymi (FFR, IVUS). Łącznie analizie poddano aż 14 471 pacjentów, z czego 7 747 chorych w wiek co najmniej 65 lat. Populacja badania obejmowała 3 188 osób w wieku co najmniej 75 lat, w tym 971 pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi i 2 217 osób ze stabilną chorobą wieńcową. Przezskórne zabiegi wieńcowe wykonano odpowiednio u 1 914, 1 000, 236 i 38 chorych w podgrupach wiekowych 75-79 lat, 80-84 lat, 85-89 lat i co najmniej 90 lat. Zabiegi koronarografii i PCI wykonywano standardowymi metodami z użyciem angiografu Toshiba Infinix CC I. Dodatkowo ocenie poddano parametry laboratoryjne oznaczone w Centralnym Laboratorium Analitycznym Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku (morfologia krwi, jonogram, stężenie kreatyniny i szacowaną filtrację kłębuszkową, INR, APTT, stężenia fibrynogenu, glukozy, hemoglobiny glikowanej, sercowej troponiny I, profil lipidowy). Dane dotyczące śmiertelności całkowitej uczestników sprawdzono w rejestrze PESEL na dzień 20.03.2018 r. Na podstawie powyższych danych można obliczyć, że okres obserwacji klinicznej w badaniu wynosił od 5 do 10 lat. Na przeprowadzenie badania Doktorant uzyskał zgody: Dyrektora Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku, Kierownika Kliniki Kardiologii Inwazyjnej tego szpitala oraz Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Rozdział Wyniki jest najbardziej obszerną częścią rozprawy i liczy aż 160 stron, co wynika z ogromu analizowanych danych. Niemniej, uzyskane wyniki Doktorant przedstawił w sposób usystematyzowany i przejrzysty. Najważniejsze w mojej ocenie obserwacje autora obejmują następujące spostrzeżenia:

- Mimo że prawie 64% spośród wszystkich objętych analizą przezskórnych zabiegów

wieńcowych wykonano u mężczyzn, to wśród pacjentów w wieku co najmniej 80 lat liczby zabiegów u mężczyzn i kobiet były porównywalne.

- W kolejnych latach w przedziale 2008-2013 systematycznie rósł odsetek pacjentów w wieku podeszłym poddawanych przezskórnym zabiegom wieńcowym (zarówno w wieku co najmniej 65 lat, jak i w wieku co najmniej 75 lat)

- U chorych w wieku co najmniej 75 lat w kolejnych podgrupach wiekowych (uszeregowanych wraz ze wzrostem wieku) zwiększał się odsetek chorych, u których wskazaniem do przezskórnych zabiegów wieńcowych był ostry zespół wieńcowy.

- W późnej starości dominującą prezentację kliniczną ostrego zespołu wieńcowego wśród chorych leczonych interwencyjnie stanowił zawał serca NSTEMI.

- W późnej starości wśród chorych poddawanych przezskórnym zabiegom wieńcowym cukrzyca i przewlekła choroba nerek (zdefiniowana jako eGFR <60 mL/min) występowały odpowiednio aż u 1/3 i ponad połowy pacjentów, przy czym częstość przewlekłej choroby nerek była znamiennie wyższa u kobiet niż u mężczyzn.

- W późnej starości niedokrwistość dotyczyła ponad 1/3 chorych poddawanych przezskórnym zabiegom wieńcowym, a jej częstość była istotnie wyższa u mężczyzn niż u kobiet.

- W późnej starości wśród chorych poddawanych przezskórnym zabiegom wieńcowym w coraz wyższych kategoriach wiekowych rośnie odsetek pacjentów z trójnaczyniową chorobą wieńcową, z rytmem innym niż zatokowy oraz spada średnia frakcja wyrzutowa lewej komory serca.

- W późnej starości wśród chorych poddawanych przezskórnym zabiegom wieńcowym w coraz wyższych kategoriach wiekowych rosły odsetek pacjentów leczonych PCI (w stosunku do wykonania samej koronarografii), a także występowanie wybranych powikłań zabiegowych (krwiak w miejscu wkłucia, wzrost po elektywnym zabiegu PCI stężenia sercowej troponiny I).

- Obserwowano bardzo niską śmiertelność okołozabiegową, która u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi rosła w kolejnych dobach hospitalizacji. Najwyższa śmiertelność wewnątrzszpitalna i odległa dotyczyła chorych z zawałem serca STEMI.

- Mimo wykonania przezskórnych zabiegów wieńcowych u pacjentów w późnej starości obserwowano bardzo wysoką śmiertelność długoterminową (prawdopodobieństwo przeżycia

10 lat wynosiło 33,9%, przeżywalność gwałtownie malała na krótko po zabiegu, tj. do około pół roku, a następnie występował stały spadek przeżycia z tendencją do wzrostu śmiertelności po około 9–10 latach)

- Stworzono unikalny, wieloczynnikowy model przeżycia długoterminowego u chorych w wieku co najmniej 75 lat poddanych przezskórnym zabiegom wieńcowym.

Należy także wspomnieć, że praca jest ilustrowana 101 rycinami i 126 tabelami ułatwiającymi czytelnikowi zrozumienie omawianych zagadnień i uzyskanych wyników. Ryciny i tabele są przejrzyste i zostały starannie przygotowane. Wartość pracy dodatkowo podnosi wszechstronna i prawidłowo przeprowadzona analiza statystyczna. Doktorant oprócz podstawowych testów statystycznych wykorzystał zaawansowaną metodę, jaką jest analiza przeżycia (elementy analizy przeżycia zastosowane w rozprawie obejmują: graficzną prezentację wyników z użyciem krzywych Kaplana-Meiera, użycie testu log-rank oraz wielowymiarowego modelu Coxa). Jedyna moja uwaga dotyczy faktu, że wartość p (czyli prawdopodobieństwo, że zależność lub różnica, którą zaobserwowano może być przypadkowa) jest zawsze większa od zera i nawet jeśli program statystyczny wskazuje na p=0,0000, to proponuję umieścić w tekście pracy p<0,0001.

W dyskusji lek. Ignacy Dobrzycki trafnie interpretuje uzyskane przez siebie wyniki oraz konfrontuje je z danymi z literatury. Dyskusja została przeprowadzona rzeczowo, a wszechstronna analiza wyników badań pozwoliła Autorowi na poczynienie szeregu oryginalnych spostrzeżeń. Doktoranta cechuje krytyczne podejście do przeprowadzonego badania, co świadczy o jego dojrzałości naukowej (*vide* rozdział Ograniczenia badania). Do ograniczeń badania proponuję dodać jeszcze fakt, że zmiany praktyki klinicznej w ośrodku w czasie trwania badania (stopniowa zmiana preferowanego dostępu naczyniowego z udowego na promieniowy, wzrastający odsetek zastosowania stentów DES, a także pomiarów FFR i użycia IVUS) potencjalnie mogły mieć wpływ na obserwowaną śmiertelność pacjentów.

Rozprawę kończy osiem wniosków, które wynikają z celów pracy i uzyskanych wyników. Sformułowane wnioski są w znacznej mierze streszczeniem uzyskanych wyników. W publikacji, która niewątpliwie powstanie na podstawie rozprawy, sugerowałbym raczej, aby wnioski miały charakter uogólnień. Proponuję także nie podawać we wnioskach konkretnych wartości liczbowych.

Przedstawiona mi do recenzji praca pod względem redakcyjnym jest wykonana bardzo starannie. Praca jest napisana poprawnym i komunikatywnym językiem. Jej tekst nie zawiera

istotnych błędów stylistycznych i ortograficznych, a niedociągnięcia interpunkcyjne są nieliczne.

Chciałbym podkreślić bardzo skrupulatny dobór piśmiennictwa w liczbie aż 240 pozycji, które jest w pełni aktualne i adekwatne. Cytowania są umieszczone we właściwych miejscach w tekście, a format piśmiennictwa jest jednolity.

Podsumowując, rozprawę doktorską lek. Ignacego Dobrzyckiego uważam za bardzo wartościową, starannie zaprojektowaną, zrealizowaną i napisaną pracę doktorską. Uzyskane przez Doktoranta wyniki utwierdziły mnie w słuszności mojej dotychczasowej praktyki klinicznej, czyli leczeniu sędziwych pacjentów z chorobą wieńcową podobnie jak młodszych chorych z uwzględnieniem specyfiki seniorów (m.in. częste trudności z uzyskaniem w pełni świadomej zgody na zabieg, liczne choroby współistniejące, w tym gorsza wyjściowa funkcja nerek związana z wyższym ryzykiem ostrego uszkodzenia nerek przed środek cieniujący, położenie szczególnego nacisku na komfort życia seniorów z uwagi na wysoką śmiertelność odległą mimo wdrożenia strategii inwazyjnej). Autor rozprawy bezspornie dowiódł umiejętności prowadzenia badań naukowych oraz rozwiązywania problemów naukowych.

Z uwagi na powyższe uważam, że oceniana rozprawa doktorska lek. Ignacego Dobrzyckiego spełnia ustawowe kryteria rozprawy doktorskiej, tj. warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.). Dlatego z pełnym przekonaniem wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie lek. Ignacego Dobrzyckiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie rozprawy z uwagi na jej nowatorski charakter, niezaprzeczalną wartość praktyczną oraz bardzo duży nakład pracy Doktoranta.

Kozinski