

dr hab. n. med. Łukasz Rzeszutko
II Klinika Kardiologii Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Oddział Kliniczny Kardiologii oraz Interwencji
Sercowo-Naczyniowych
Szpital Uniwersytecki w Krakowie
ul. Jakubowskiego 2
30-688 Kraków
email: lrzeszutko@su.krakow.pl
tel. 124001503, kom. 602379143

Kraków 07.09.2023

**Recenzja w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego
dr n. med. Rafałowi Wolnemu w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne.**

Niniejsza recenzja została przygotowana na podstawie uchwały nr 24/23 Rady Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego – Państwowego Instytutu Badawczego z dnia 13.06.2023 r. w sprawie powołania Komisji Habilitacyjnej w postępowaniu o nadanie Panu dr n. med. Rafałowi Wolnemu stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Przedstawiona dokumentacja jest kompletna i wystarczająca do dokonania oceny osiągnięć naukowych wskazanych przez dr n. med. Rafała Wolnego - osobę ubiegającą się o nadanie stopnia doktora habilitowanego; jako mających stanowić znaczący wkład w rozwój dyscypliny nauk medycznych.

Kandydat

Pan Rafał Ryszard Wolny ukończył studia medyczne na kierunku lekarskim z wynikiem bardzo dobrym i uzyskał dyplom lekarza wydany 20.07.2012 roku przez I Wydział Lekarski Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Nagrodzony Laurem Absolwenta 2012 za najwyższą średnią ocen ze wszystkich egzaminów podczas studiów. Staż podyplomowy odbył w 2012-2013 roku w Szpitalu Klinicznym

Dzieciątka Jezus, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. W latach 2013-2020 odbywał rezydenturę z zakresu kardiologii w Klinice Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej Narodowego Instytutu Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego Państwowego Instytutu Badawczego pod kierownictwem prof. dr hab. n. med. Adama Witkowskiego. Od 2020 roku jest także zatrudniony jako asystent.

W 2017 roku uzyskał tytuł doktora nauk medycznych nadany uchwałą Rady Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego za rozprawę pt:” Tomografia komputerowa tętnic wieńcowych u pacjentów poddawanych zabiegom rewaskularyzacyjnym. Promotorem rozprawy był dr hab. n. med. Jerzy Pręgowski. W latach 2017-2018 odbył podoktorancki staż naukowy w Columbia University Medical Center/Cardiovascular Research Foundation w Nowym Jorku pod kierownictwem Prof. Akiko Maehara.

Ocena osiągnięcia naukowego

Jako osiągnięcia naukowe, o których mowa w art. 219 ust. 1. pkt. 2 ustawy z dnia 20.07.2018 Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz. U. z 2021 r. Poz. 478 z późn. zm.) kandydat przedstawił monotematyczny cykl publikacji pt. **„Odległe wyniki i szczególne aspekty leczenia inwazyjnego różnych postaci klinicznych choroby niedokrwiennej serca na podstawie doświadczeń z wieloośrodkowych badań randomizowanych i rejestrów.”**

W skład cyklu wchodzi trzy publikacje:

1. Wolny R., Meahara A., Liu Y., Zhang Z., Mintz G., Redfors B., Madhavan M., Smits P., von Birgelen C., Serruys P., Mehran R., Leon M., Stone G.: The Obesity Paradox Revisited: Body Mass Index and Long-Term Outcomes After PCI From a Large Pooled Patient-Level Database. *Eurointervention*. 2020; 15(13): 1199-1208. DOI 10.4244/EIJ-D-19-00467. IF 6,534; MNiSW 100 pkt.

2. Wolny R., Niedziela J., Desperak P., Kwieciński J., Opolski MP., Gąsior M., Witkowski A. Infarct-related artery and long-term mortality following recurrent ST-segment elevation myocardial infarction. Insights from a Polish nationwide registry. *Am Heart J*. 2023 Jan;255:31-38. doi: 10.1016/j.ahj.2022.10.004. IF 5,099; MNiSW 100 pkt.

3. Wolny R., Kowalik I., Januszek R., Bil J., Figatowski T., Milewski M., Tomaszewicz B., Walczak T., Hrymniak B., Desperak P., Niezgoda P., Chudzik M., Kuźma Ł., Kralisz P., D'Ascenzo F., Hudziak D., Jaguszewski M., Reczuch K., Kubica J., Gil R.J., Dobrzycki S., Bartuś S., Gąsior M., Ochała A., Witkowski A., Wojakowski W., Wańha W. Long-term outcomes following drug-eluting balloons vs. thin-strut drug-eluting stents for treatment of recurrent restenosis in drug-eluting stents. *Kardiologia Polska*. 2022;80(7-8):765-773. doi: 10.33963/KP.a2022.0106. IF 3,710; MNiSW 100 pkt.

Łączna wartość bibliometryczna cyklu wymienionych publikacji wynosi 300 pkt MNiSW. Wszystkie publikacje to prace oryginalne, a dr n. med. Rafał Wolny jest ich pierwszym autorem.

Celem przedstawionego cyklu publikacji jest ocena odległych wyników oraz szczególne aspekty leczenia inwazyjnego różnych postaci klinicznych choroby niedokrwiennej serca na podstawie doświadczeń z wieloośrodkowych badań randomizowanych i rejestrów. Habilitant z celu pracy wyprowadził trzy pytania:

1. Czy wśród chorych leczonych angioplastyką wieńcową z implantacją stentu uwalniającego lek da się zaobserwować tzw. „paradoks otyłości”, tzn. lepsze rokowanie odległe u pacjentów z nadwagą lub otyłością w porównaniu z osobami o prawidłowym wskaźniku masy ciała?
2. Jakie jest rokowanie odległe pacjentów leczonych pierwotną przeznaczyniową angioplastyką wieńcową doznających powtórnego zawału serca z uniesieniem odcinka ST? Czy różni się ono w zależności od tego, czy za powtórną zawał odpowiada ta sama, czy inna niż wyjściowo tętnica wieńcowa?
3. Jakie jest rokowanie odległe pacjentów z chorobą wieńcową i nawracającą restenozą w stencie uwalniającym lek antymitotyczny leczonych przeznaczyniowo? Czy różni się ono w zależności od zastosowanej techniki zabiegu?

Odpowiedzią na pierwsze pytanie jest publikacja, która powstała w trakcie stażu w Columbia University Medical Center/Cardiovascular Research Foundation w Nowym Jorku pod kierownictwem Prof. Akiko Maehara. Retrospektywna analiza 13 randomizowanych badań dotyczących rewaskularyzacji przezskórnej z zastosowaniem różnych stentów pokrywanych lekami (DES) objęła szczegółowe dane aż 22922 pacjentów. Celem pracy była weryfikacja wcześniejszych doniesień o lepszym rokowaniu pacjentów z otyłością lub nadwagą – znanym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Pomimo, że wykazano, że 5-letnie ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny było niższe u pacjentów z nadwagą i otyłością w porównaniu z pacjentami o prawidłowej masie ciała (iloraz ryzyka [*hazard ratio*, HR] odpowiednio 0,83; 95% przedział ufności: 0,71-0,96 oraz 0,83; 95% przedział ufności: 0,69-0,99), to różnica ta pochodziła w głównej mierze z niższego ryzyka zgonu z przyczyn innych, niż sercowo-naczyniowe. Wnioskiem z publikacji było stwierdzenie, że mimo iż osoby z nadwagą i łagodną otyłością są obciążone niższym ryzykiem zgonu z dowolnej przyczyny po zabiegu przezskórnej angioplastyki wieńcowej, jednak powodem są przyczyny inne, niż sercowo-naczyniowe. W związku z tym nadwaga i otyłość nie powinna być traktowana jako czynnik chroniący przed incydentami sercowo-naczyniowymi u pacjentów z chorobą wieńcową.

Odpowiedź na drugie pytanie przyniosła współpraca badaczy z Narodowego Instytutu Kardiologii z zespołem III Katedry i Oddziału Klinicznego Kardiologii w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach kierowanej przez prof. dr hab. n. med. Mariusza Gąsiora. Analiza danych z ogólnopolskiego rejestru ostrych zespołów wieńcowych PL-ACS obejmująca ok. 200 tysięcy pacjentów dotyczyła 3411 pacjentów, u których co najmniej dwukrotnie wystąpił zawał serca z uniesieniem odcinka ST. U ok. 56% pacjentów ostre zamknięcie dotyczyło tego samego, a u 44% innego niż wyjściowo naczynia wieńcowego. Mimo różnic w charakterystyce klinicznej i angiograficznej, rokowanie wewnątrzszpitalne jak i 1, 3 i 5-letnia śmiertelność całkowita nie różniła się istotnie między grupami. Wnioskowano, że powtórny zawał serca typu STEMI występuje rzadko, jest jednak

obciążony poważnym rokowaniem odległym, a fakt czy odpowiada za niego ta sama, czy inna niż wyjściowo tętnica wieńcowa nie ma istotnego wpływu na przebieg kliniczny i długoterminowe przeżycie pacjentów.

Odpowiedź na trzecie pytanie to wynik udziału zespołu Kliniki Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej Narodowego Instytutu Kardiologii w ogólnopolskim wieloośrodkowym rejestrze pacjentów leczonych inwazyjnie z powodu restenozy w stencie DEB-DRAGON. Porównano kliniczne wyniki leczenia pacjentów z nawracającą restenozą w stencie uwalniającym lek antymitotyczny (*drug-eluting stent, DES*) z użyciem kolejnego stentu typu DES o cienkich przęsłach lub inflacji balonu uwalniającego lek antymitotyczny (*drug-eluting balloon, DEB*). Łącznie przeanalizowano dane 311 pacjentów z nawracającą restenozą w stencie, spośród których 86 osób otrzymało kolejny stent DES a 225 leczono przy pomocy inflacji balonu DEB. Pierwszorzędowy punkt końcowy pod postacią kolejnej rewaskularyzacji zmiany (TLR) wystąpił znamiennie rzadziej, tj. u 20,9% pacjentów leczonych implantacją stentu i 27,1% pacjentów leczonych inflacją balonu DEB (HR 0,57; 95% przedział ufności 0,33–0,98; $P = 0,04$). Na podstawie przeprowadzonych analiz wysunięto wnioski, że u pacjentów z nawracającą restenozą w stencie typu DES terapia przeznaczyniowa w postaci implantacji kolejnego stentu DES ma przewagę nad zastosowaniem balonu DEB pod względem długoterminowego ryzyka kolejnych rewaskularyzacji przy podobnym ryzyku zawału serca i zgonu.

Implikacje z cyklu prac stanowią ważne wskazówki kliniczne.

1. Pomimo iż potwierdzono, że pacjenci z nadwagą i otyłością I stopnia definiowanych przy pomocy BMI po zabiegach rewaskularyzacji cechują się niższą długoterminową śmiertelnością ogólną, jednak za efekt ten odpowiada różnica w zakresie innych, niż sercowo-naczyniowe przyczyn zgonów i nie można traktować podwyższonego BMI jako czynnika chroniącego przed incydentami sercowo-naczyniowymi.
2. Pacjenci doznający powtórnego zawału serca STEMI stanowią niewielką populację, ale szczególnie wysokiego ryzyka przyszłych incydentów

sercowo-naczyniowych. Nie ma znaczenia czy za powtórny zawał odpowiada ta sama czy inna tętnica. Powoduje to konieczność intensyfikacji prewencji wtórnej i ścisłej obserwacji klinicznej wszystkich pacjentów po przebytych zawale.

3. Ponowna przeszskórna interwencja w nawracającej restenozy w stencie przy pomocy implantacji kolejnego stentu DES miała przewagę nad balonami DEB pod względem redukcji konieczności powtórnych rewaskularyzacji, przy podobnym ryzyku zawału serca i zgonu. Badanie przeczy przekonaniu, że w przypadku restenozy w stencie unikanie kolejnych warstw stentu jest jedynie słusznym postępowaniem i pozwala na skuteczne stosowanie cienkościennych stentów DES w tym wskazaniu.

Przedstawione wyniki badań, wnioski oraz implikacje z cyklu prac, opublikowanych w prestiżowych czasopismach kardiologicznych, dowodzą znaczącego wkładu prac kandydata w rozwój nauk medycznych, a w szczególności w rozwój badań nad zastosowaniem inwazyjnych technik leczenia choroby niedokrwiennej serca.

Ocena istotnej aktywności naukowej

Kandydat jest autorem 33 prac oryginalnych (wszystkie w czasopismach z Impact Factor), w tym 19 po uzyskaniu stopnia doktora i 10 jako pierwszy autor, 5 prac poglądowych, 9 opisów przypadków, 4 rozdziały w monografiach, 2 listy do redakcji czasopism, 33 prezentacje na konferencjach.

Kandydat rozpoczął swoją aktywność naukową jeszcze w trakcie studiów na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym kiedy uczestniczył w pracach studenckich kół naukowych: od drugiego roku studiów w latach 2007-2012 w Studenckim Kole Naukowym przy Zakładzie Immunologii Centrum Biostruktury w zespole kierowanym przez prof. dr hab. n. med. Witolda Laska oraz w kole przy Klinice Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej Instytutu Kardiologii w Warszawie (obecnie Narodowego Instytutu Kardiologii) pod kierunkiem dr hab. n. med. Jerzego

Pręgowskiego w latach 2009-2012. W tym okresie uczestniczył w wieloosobowych zespołach jako wykonawca grantu MNiSW nr N N401 011536 oraz grantu NCN N N403 295736. W tym czasie powstało szereg publikacji z zakresu immunoterapii nowotworów oraz obrazowania tętnic wieńcowych w badaniu tomograficznym.

Nabyte umiejętności analizy badań tomograficznych; ultrasonografii wewnątrzwieńcовой (IVUS) i koronarografii oraz uzyskane doświadczenie jako współbadacza zaowocowały zaprojektowaniem własnego prospektywnego badania klinicznego pt. „Ocena roli tomografii komputerowej tętnic wieńcowych w planowaniu zabiegów przezskórnej angioplastyki wieńcовой zwężen typu bifurkacji” na realizację którego otrzymał finansowanie w ramach „Diamentowego Grantu” MNiSW DI 2011 023741, i który zrealizował jako jego kierownik w latach 2012-2016, będąc studentem, a później rezydentem w Klinice Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej Instytutu Kardiologii. Następnie zrealizował projekt dotyczący przydatności tomografii tętnic wieńcowych do wyliczania złożoności anatomii blaszek miażdżycowych w skali SYNTAX stosowanej podczas kwalifikacji do zabiegów rewaskularyzacyjnych. Wyniki prac z tego okresu kandydat przedstawił w trakcie Kongresu Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Rzymie w 2016 roku oraz opublikował w indeksowanych czasopismach, a prace stały się podstawą rozprawy doktorskiej pt. „Tomografia komputerowa tętnic wieńcowych u pacjentów poddawanych zabiegom rewaskularyzacyjnym”, którą obronił z wyróżnieniem 25.04.2017 r. w Instytucie Kardiologii w Warszawie. Promotorem głównym i pomocniczym byli dr hab. n. med. Jerzy Pręgowski i dr n. med. Michał Ciszewski.

Następnie kandydat udał się na roczny staż naukowy do Columbia University Medical Center i Cardiovascular Research Foundation w Nowym Jorku, gdzie pod kierownictwem profesor Akiko Maehara, światowej autorytet w obrazowaniu wewnątrzwieńcowym prowadził pracę kliniczną na stanowisku *intravascular imaging fellow* w pracowniach kardiologii interwencyjnej szpitala New York Presbyterian oraz szpitala St. Francis w Roslyn oraz naukową poświęconą obrazowaniu wewnątrzwieńcowemu z zastosowaniem ultrasonografii wewnątrzwieńcовой (IVUS) oraz optycznej tomografii koherentnej (OCT),

kontynuował pracę nad oceną tętnic wieńcowych w tomografii komputerowej oraz zajął się wyjaśnieniem zjawiska paradoksu otyłości. Wyniki prac były prezentowane na kongresach kardiologicznych oraz publikowane, a praca nad paradoksem otyłości została przedstawiona i zgłoszona jako osiągnięcie naukowe w obecnym postępowaniu habilitacyjnym.

Po powrocie ze stażu kontynuował pracę w Klinice Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej Narodowego Instytutu Kardiologii jako lekarz rezydent (2018-2019), następnie jako specjalista kardiolog (od 2020), a od roku 2022 pracuje na stanowisku asystenta.

Aktywność naukowa we współpracy z innymi ośrodkami

Kandydat bierze udział w pracach naukowych nie tylko własnego instytutu kardiologii ale też innych uniwersytetów polskich i zagranicznych.

W ramach współpracy z prof. Sang-Wook-Kimem ze szpitala uniwersyteckiego Chung-Ang w Seulu porównano wymiary prawidłowych tętnic wieńcowych w populacji polskiej i koreańskiej. Powyższe analizy wykorzystano w rozprawie doktorskiej lek. Jarosława Skowrońskiego pt. „Wymiary proksymalnych i środkowych segmentów prawidłowych tętnic wieńcowych ocenianych w badaniu tomografii komputerowej tętnic wieńcowych w populacji europejskiej i azjatyckiej”, w której kandydat pełnił rolę promotora pomocniczego, a która zakończyła się obroną z wyróżnieniem w dniu 15.12.2020 r.

Współpraca z zespołem Kliniki Wad Wrodzonych Serca Narodowego Instytutu Kardiologii kierowanej przez prof. dr hab. n. med.. Piotra Hoffmana, koncentrowała się na analizie częstości występowania wariantów anatomicznych wielkich naczyń tętniczych, w szczególności nieprawidłowego odejścia i przebiegu lewej tętnicy podobojczykowej.

Współpraca z Kliniką Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego dotyczyła efektywności prewencyjnej podaży thiamazolu lub thiamazolu i jodku potasu w porównaniu z brakiem profilaktyki u pacjentów z wolem w stadium eutyreozy poddawanych badaniom z użyciem radiologicznych kontrastów jodowych.

We współpracy z badaczami z Wydziału Inżynierii Materiałowej Politechniki Warszawskiej oceniano wpływ czasu inflacji balonu oraz sposobu inflacji (jedna długa inflacja w porównaniu z kilkoma krótszymi) na stopień rozprężenia stentów wieńcowych o różnej konstrukcji oceniany badaniami IVUS i OCT w kontrolowanych warunkach laboratoryjnych.

Współpraca z zespołem III Katedry i Oddziału Klinicznego Kardiologii w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach kierowanym przez prof. dr hab. n. med. Mariusza Gąsiora, dotyczyła analizy danych gromadzonych w ogólnopolskim rejestrze ostrych zespołów wieńcowych PL-ACS. Efektem współpracy jest trzecia publikacja zgłoszona jako osiągnięcie naukowe, dotycząca pacjentów z powtórny zawałem serca STEMI leczonych inwazyjnie.

Kandydat wykazuje swoje umiejętności w prowadzeniu wieloośrodkowych badań klinicznych. Jako koordynator wieloośrodkowego polskiego rejestru DEB-DRAGON w Narodowym Instytucie Kardiologii dotyczącego porównania rokowania u pacjentów z nawracającą restenozą w stencie leczonych przy pomocy implantacji kolejnego stentu uwalniającego lek antymitotyczny (DES) lub użycia samego balonu uwalniającego lek antymitotyczny (DEB). Wyniki prac w tym rejestrze stanowią część cyklu zgłoszonego jako osiągnięcie.

Obecnie dr Rafał Wolny koordynuje w Narodowym Instytucie Kardiologii wieloośrodkowy rejestr IVL-DRAGON, do którego włączani są pacjenci poddawani litotrypsji wewnątrznaczyniowej, zespół przygotowuje największą jak dotychczas analizę przydatności litotrypsji u pacjentów z niedopiętym stentem wieńcowym. Ponadto kandydat aktualnie realizuje jako kierownik w Narodowym Instytucie Kardiologii grant NCN SONATA 2021/43/D/NZ5/02434 pt. „Znaczenie choroby wieńcowej u pacjentów ze stenozą aortalną poddawanych przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej”. Jest również kierownikiem grantu statutowego Narodowego Instytutu Kardiologii nr 2.41/III/20 pt: „Opracowanie i wdrożenie rozszerzenia szpitalnego systemu informatycznego CliniNET dla potrzeb dokumentowania inwazyjnych procedur oceny czynnościowej i obrazowania wewnątrznaczyniowego”

Ocena wartości bibliometrycznych

Punktacja łączna: MNiSW 2818 pkt, Impact Factor 131,351, liczba cytacji 198.

W tym po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych: MNiSW 2443 pkt, Impact Factor 108,835.

Na uwagę zasługuje fakt istotnego wzrostu punktów ministerialnych oraz wskaźników cytacji za prace opublikowane w okresie po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Kandydat realizuje działalność dydaktyczną jako wykładowca w szkoleniach podyplomowych dla lekarzy z wykorzystaniem technik symulacji medycznych współfinansowanych ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój na lata 2014 - 2020 realizowanych w Narodowym Instytucie Kardiologii w latach 2000-2022. Szkoli w trakcie kursów z zakresu wykonywania badań koronarograficznych, angioplastyki wieńcowej, nakłucia przegrody międzyprzedsionkowej, a także wykonywania i analizy badań obrazowych z zastosowaniem optycznej tomografii koherentnej (OCT).

Podsumowanie

Pozytywnie oceniam dorobek naukowy i dydaktyczno-organizacyjny dr nauk medycznych Pana Rafała Wolnego. Jest dojrzałym, samodzielnym badaczem naukowym, a jego dorobek naukowy jest znaczący i spójny.

W przedstawionej recenzji dotyczącej osiągnięcia naukowego wykazano, że kandydat spełnia wymogi ustawy z art. 219 ust. 1. pkt. 2 ustawy z dnia 20.07.2018 Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz. U. z 2021 r. Poz. 478 z późn. zm.), do nadania stopnia doktora habilitowanego, pozostałą aktywność naukową również oceniam jako istotną, dlatego wnoszę do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie o dopuszczenie do dalszych etapów postępowania.

dr hab. med. Łukasz Rzeszutko

Dr hab. n. med. Łukasz Rzeszutko
kardiolog
specjalista chorób wewnętrznych
30-043 Kraków, ul. Biernackiego 12
tel. kom. 602-379-143
1170807 98(0)2296