

Prof. UM dr hab. med. Maciej Lesiak
Katedra i I Klinika Kardiologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Poznań, 14 kwietnia 2014

Ocena pracy doktorskiej lek. med. Dariusza Karwowskiego

Z dużym zainteresowaniem zapoznałem się z rozprawą doktorską lek. med. Dariusza Karwowskiego zatytułowaną „*Ocena czynników wpływających na skuteczność reperfuzyjną i rokowanie u pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową*” Praca porusza bardzo ważne zagadnienie, jakim jest skuteczność zabiegów angioplastyki pierwotnej (PPCI) w leczeniu zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI).

Z edytorskiego punktu widzenia rozprawa napisana jest bardzo dobrze. Praca ma typowy układ, jest bardzo obszerna, zajmuje aż 115 stron tekstu i zawiera ponad 200 pozycji piśmiennictwa. Rozdziały uszeregowane są prawidłowo, tekst pisany jest zwięzłym, logicznym językiem, ryciny i tabele w większości przypadków są czytelne.

W obszernym wstępie Doktorant wprowadza czytelnika w zagadnienia związane z leczeniem ostrej fazy zawału serca za pomocą PPCI. Przedstawia uznane czynniki ryzyka zmniejszające szansę na powodzenie zabiegu, zwracając szczególną uwagę na rolę opóźnienia zabiegu oraz chorób współistniejących, takich jak cukrzyca i niewydolności nerek. Pisząc o opóźnieniu omawia zagadnienia związane z organizacją systemu leczenia inwazyjnego zawału serca, z uwzględnieniem wczesnego wykrywania, transmisji EKG oraz transportu do ośrodka kardiologii inwazyjnej. Ponadto Autor szeroko opisuje zagadnienia związane z reperfuzyją tkankową oraz sposobami jej oceny we wczesnym okresie po zabiegu.

Główna hipoteza badawcza zakłada, że wprowadzenie systemu korzystającego z teletransmisji EKG z miejsca zachorowania bezpośrednio do Zakładu Kardiologii Inwazyjnej Szpitala Specjalistycznego w Ostrołęce istotnie skróci czas do ustalenia rozpoznania i leczenia



1

STEMI. Druga hipoteza mówi, że upośledzona funkcja nerek wiąże się z częstszym brakiem skutecznej reperfuzji i pogarsza rokowanie pacjentów z STEMI leczonych PPCI.

Podstawowym celem pracy, jak podaje Autor, była ocena organizacji leczenia interwencyjnego ostrych zespołów wieńcowych z uniesieniem odcinka ST w Zakładzie Kardiologii Inwazyjnej (ZKI) Mazowieckiego Szpitala Specjalistycznego w Ostrołęce. Cel ten jest mało precyzyjny i dla mnie niezrozumiały, tym bardziej, że dalej zostaje on rozwinięty w formie trzech podpunktów, z których „b” i „c” niewiele mają wspólnego z organizacją leczenia i powinny zostać wyodrębnione. Z kolei kwestia organizacji transportu zostaje umieszczona w celu drugim, który koncentruje się bardziej na klinicznych czynnikach rokowniczych takich jak perfuzja tkankowa i niewydolność nerek. Cel trzeci, cytuję: „analiza wieloczynnikowa parametrów wpływających na rokowanie odległe chorych po zabiegu pPCI” to raczej opis jednej z metod realizacji celu drugiego i bardziej pasuje do rozdziału „Metodyka”.

Badanie miało charakter obserwacyjny, autor nie podaje jednak czy prospektywny. Włączono do niego 208 kolejnych pacjentów z STEMI przyjmowanych do Szpitala Specjalistycznego w Ostrołęce w okresie od 01.10.2007 do 30.09.2008 roku. Zabiegi PCI wykonywane były w sposób rutynowy, właściwy do tamtego okresu, z dostępu udowego, bez stosowania trombektomii aspiracyjnej. Godny uwagi jest fakt podawania kłopidogrelu w dawce 600 mg w fazie przedszpitalnej, co warto by opatrzyć wyjaśnieniem, bowiem nadal w wielu regionach naszego kraju podanie tego leku w karetce jest niemożliwe. Niejasne są dla mnie wskazania do stosowania abciximabu. Jak pisze Autor stosowano go planowo przed zabiegiem pPCI u chorych z zawałem serca ściany przedniej bądź ze współistniejącą cukrzycą, a u innych chorych ze wskazań doraźnych. W rozdziale „Wyniki” można znaleźć, że planowo podano lek 61 pacjentom, tymczasem liczba chorych z zawałem ściany przedniej wyniosła 99, a do tego powinni jeszcze dojść pacjenci z inną lokalizacją i cukrzycą. W rozdziale tym czytamy także, że abciximab zastosowano u chorych z wywiadem cukrzycy jak i u pozostałych pacjentów jednakowo często. Myślę, więc że o podaniu leku decydował operator nie kierując się konkretnym algorytmem. Z pewnością też dlatego analiza wpływu leku na wynik zabiegu i rokowanie pacjentów nie przyniosła jednoznacznych rozstrzygnięć. Z obowiązku recenzenta muszę także zauważyć, że w pracy nie podano informacji na temat uzyskania świadomej zgody od pacjenta oraz akceptacji badania przez lokalną komisję bioetyczną.



W rozdziale „Wyniki” w sposób przejrzysty zaprezentowano charakterystykę badanej grupy, wybrane dane demograficzne, kliniczne, angiograficzne oraz zabiegowe. Znalazło się w nim 20 tabel oraz 12 rycin ułatwiających czytanie tekstu. Już na pierwszy rzut oka widać, że leczeni pacjenci to populacja wysokiego ryzyka, z dużym odsetkiem chorych z cukrzycą i upośledzoną czynnością nerek oraz długim czasem opóźnienia zabiegu. Ponad 5% z nich przeżyło nagłe zatrzymanie krążenia w fazie przedszpitalnej. W tym kontekście trochę dziwi stosunkowo niska liczba pacjentów z rozpoznanym wstrząsem kardiogenym (4,3%).

Bardzo ciekawych danych dostarcza analiza porównawcza grupy chorych przywiezionych bezpośrednio z miejsca zachorowania, po uprzedniej teletransmisji zapisu EKG, z grupą transportowanych za pośrednictwem SOR szpitali rejonowych. W pierwszym przypadku średni czas od początku bólu do zabiegu był o blisko 50 minut krótszy. Wydawać by się mogło, że wyniki leczenia, a zwłaszcza śmiertelność powinna być mniejsza w tej grupie. Tymczasem z pracy wynika, że było dokładnie odwrotnie. Przyczyną tego jest opisany już wcześniej wielokrotnie fakt, że pacjenci z rozległym zawałem, w gorszym stanie ogólnym, z racji większych dolegliwości zgłaszają się wcześniej niż chorzy skąpo objawowi. Rzeczywiście, w grupie chorych przywiezionych bezpośrednio z miejsca zachorowania częściej obserwowano występowanie cukrzycy oraz częściej stwierdzano objawy obrzęku płuc bądź wstrząsu kardiogenego przy przyjęciu.

Ważnym spostrzeżeniem pracy jest zgubny wpływ upośledzonej funkcji nerek na rokowanie pacjentów z STEMI leczonych PPCI, przy czym podwyższony poziom kreatyniny, lepiej niż eGFR korelował z wystąpieniem gorszych wyników reperfuzji tkankowej, zwiększając częstość wystąpienia nieskutecznej reperfuzji trzykrotnie oraz pogarszając istotnie rokowanie wczesne i odległe.

Nie jest dla mnie zrozumiałe, dlaczego analizując wpływ opóźnienia oraz funkcji nerek na parametry angiograficzne Autor zapomina o przepływie w skali TIMI po zabiegu PCI (tabele 11 i 12). Jest to jeden z najsilniejszych czynników rokowniczych u pacjentów z STEMI! Parametr ten był analizowany dla całej populacji, a wyniki przedstawiono w tabeli 13. Nie mogę się tu jednak zgodzić, że brak wszczepienia stentu do tętnicy odpowiedzialnej za zawał, okazał się zwiększać istotnie ryzyko nieskutecznej reperfuzji nasierdziowej, definiowanej w ocenie angiograficznej jako przepływ TIMI <3 po zabiegu. Korelacja oczywiście istnieje, ale wynika ona jedynie z faktu, że w przypadku braku przywrócenia przepływu w naczyniu po plastyce balonowej lub aspiracji skrzepliny nie wszczepia się stentu. Ponadto zabrakło tu analizy wieloczynnikowej, takiej jaką przedstawiono oceniając reperfuzję tkankową w EKG.



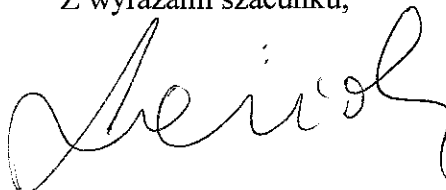
W rozdziale 6.6.3 Autor ocenia wyniki kliniczne i zdarzenia niepożądane. Ten jeden z najważniejszych rozdziałów napisany jest bardzo niejasno. Z niezrozumiałych względów w tekście nie można znaleźć podstawowej informacji o śmiertelności szpitalnej i 30. dniowej, a podaje się nic niemówiący wskaźnik śmiertelności między wypisem ze szpitala a 30 dniem. Dalej np. czytamy, że „w okresie 30-dniowej obserwacji łączna częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych wzrosła o ponad 50%”, ale nie podaje się w stosunku do jakiego okresu liczono ten wzrost. Dopiero pod koniec rozdziału znajdują się ryciny z danymi, które powinny być przedstawione na samym początku.

W bardzo obszernym rozdziale „Dyskusja” Autor omawia uzyskane wyniki, zestawiając je z literaturą. Większość wyników odpowiada danym z piśmiennictwa. Dość wysoka śmiertelność wczesna i odległa odzwierciedla podwyższone ryzyko leczonej populacji, duże opóźnienia i być może ograniczone doświadczenie zespołu na początku swojej działalności w systemie dyżurowym 24h/dobę, przez 7 dni w tygodniu.

Na koniec pracy Doktorant formułuje 6 wniosków. Pierwsze dwa, mówiące o znaczeniu teletransmisji EKG i bezpośredniego transportu do ośrodka kardiologii inwazyjnej są wnioskami niesłychanie ważnymi, bowiem w Polsce nadal obowiązuje prawo mówiące o konieczności transportu do najbliższego SOR. Ostatni wniosek jest raczej hipotezą i wg mnie należałoby go pominąć.

Wszystkie krytyczne uwagi, które jako recenzent zobowiązany jestem przedstawić, nie umniejszają w sposób istotny wartości przedstawionej mi pracy. Badanie jest interesujące, oparte na ciekawym materiale i dotyczy istotnego problemu, jakim jest skuteczne leczenie pacjentów w ostrej fazie STEMI. Doktorant wykazał się szeroką wiedzą, w sposób zadowalający zanalizował problem i przedstawił wyniki swojej pracy. Wnoszę zatem o dopuszczenia lek. med. Dariusza Karwowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku,



Prof UM, dr hab. med. Maciej Lesiak