



Dr hab. n. med. Dagmara Hering
Profesor nadzwyczajny GUMed
Gdański Uniwersytet Medyczny
Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii
Dębinki 7c 80-952 Gdańsk
T : (058) 349 25 27
F: (058) 349 26 01
E: hering@gumed.edu.pl

Gdańsk, 6 czerwca 2018 r.

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Lekarza Dariusza Górko

**pt. „Ocena częstości występowania obturacyjnego bezdechu sennego
u pacjentów poddawanych rewaskularyzacji z powodu chorób
tętnic obwodowych”.**

Choroba tętnic obwodowych (ang. PAD) obejmuje grupę jednostek chorobowych o różnej symptomatologii klinicznej i przebiegu choroby, ale wspólnym czynnikiem etiologicznym związanym najczęściej z procesem miażdżycy. Niezależnie od lokalizacji naczynia objętego zmianami miażdżycowymi, przebieg powstawania aterogenezy jest zbliżony i obejmuje stopniowe zwężanie światła naczynia dotkniętego chorobą. Powolny proces chorobowy tętnic obwodowych powoduje, że część chorych może nie odczuwać objawów chorobowych, inni mogą zgłaszać objawy zależne od nasilenia choroby i charakterystyczne dla danego obszaru unaczynienia, inni zaś mogą być zdiagnozowani podczas pierwszego epizodu niedokrwienego (np. udaru mózgu, zawału mięśnia sercowego) wywołane zakrzepicą lub zamknięciem tętnicy.

Aktualne wytyczne dotyczące prewencji schorzeń układu sercowo-naczyniowego podkreślają rolę oceny ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu, jako kluczowego czynnika warunkującego podejmowanie określonych interwencji prewencyjnych i terapeutycznych. Dowody z badań epidemiologicznych jednoznacznie wskazują, że wiek, płeć, wartość ciśnienia tętniczego krwi, stężenie cholesterolu i glukozy oraz palenie tytoniu istotnie wpływają na ryzyko sercowo-naczyniowe.

Należy podkreślić, że wiek, palenie papierosów, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia są dobrze udokumentowanymi czynnikami ryzyka choroby tętnic obwodowych, zatem są to wspólne czynniki ryzyka chorób serca i naczyń.

Obok wymienionych klasycznych czynników ryzyka, obturacyjny bezdech senny (ang. OSA) jest uważany za niezależny czynnik ryzyka chorób układu krążenia. Nawracające epizody bezdechu i/lub splotenia oddechu podczas snu przyczyniają się do rozwoju nadciśnienia tętniczego (w tym tzw. opornego nadciśnienia tętniczego) i zwiększają ryzyko udaru mózgu, zawału serca, zaburzeń rytmu i nagłej śmierci sercowej. Przewlekła przerywana hipoksja podczas bezdechu inicjuje stres oksydacyjny, zmiany zapalne naczyń, nadmierną agregację płytek i uszkodzenie śródbłonna, które wspólnie sprzyjają powstaniu blaszek miażdżycowych. Z drugiej strony, istnieją badania, które sugerują, że powtarzana, w krótkich interwałach hipoksja może wpływać korzystnie na narządy i tkanki poprzez zwiększenie ich tolerancji na niedokrwienie, poprawę kurczliwości i reperfuzji. Zatem, określenie współistnienia obturacyjnego bezdechu sennego u chorych z PAD stanowi ważny problem kliniczny, ponieważ będzie wpływać na wybór strategii postępowania, leczenia i rokowanie chorych.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Dariusza Górko posiada typowy układ (tj. wprowadzenie, cel pracy, materiał i metodykę badań, wyniki badań, omówienie, podsumowanie i wnioski, streszczenia w języku polskim/angielskim, odpis zgody Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badania). Praca obejmuje 82 strony, zawiera 5 rycin, 10 tabel oraz 48 pozycji piśmiennictwa. Rozprawa została przygotowana w sposób staranny, co umożliwiło przejrzyste przedstawienie badanego zagadnienia oraz danych zebranych przez Doktoranta.

Tematem rozprawy było ustalenie częstości występowania (1) obturacyjnego bezdechu sennego w populacji chorych poddawanych pierwszemu w życiu zabiegowi rewaskularyzacji z powodu chorób tętnic obwodowych, (2) częstości występowania innych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w grupie chorych z chorobami tętnic obwodowych oraz współistniejącym obturacyjnym bezdechem sennym oraz (3) ustalenie zgodności stosowanej farmakoterapii przed hospitalizacją z aktualnymi wytycznymi towarzystw naukowych.

Pomimo wielu dowodów wskazujących na związek obturacyjnego bezdechu sennego z nadciśnieniem tętniczym, chorobą niedokrwienną serca, zaburzeniami rytmu serca, udarami mózgu i niewydolnością serca, a zatem schorzeniami warunkującymi największą liczbę przedwczesnych zgonów na świecie i w Polsce, znaczna część chorych wciąż pozostaje niezdiagnozowana i adekwatnie leczona. Stąd też, temat rozprawy

lek. Dariusza Górko należy uznać za bardzo istotny w aspekcie klinicznym, prewencji, terapii i rokowania chorych.

Cele pracy w sposób adekwatny odzwierciedlają przedstawione w rozprawie treści. Ocenę pracy ułatwia zastosowany w rozprawie w sposób alfabetyczny i spójny wykaz skrótów. Streszczenia zarówno w języku polskim, jak i angielskim oddają najważniejsze założenia, wyniki i wnioski rozprawy doktorskiej.

Wprowadzenie stanowi obszerną bardzo dobrze dopracowaną pod względem merytorycznym część rozprawy, wprowadzając czytelnika w tematykę pracy. Doktorant w sposób jasny i zgodny z aktualnymi zaleceniami Europejskich Towarzystw Kardiologicznych i Chirurgii Naczyniowej (ESC i ESVS) z 2017 roku przedstawia pojęcie, epidemiologię i dostępne formy leczenia chorób tętnic obwodowych i potencjalny związek obturacyjnego bezdechu sennego z chorobami o podłożu miażdżycowym, co świadczy o znajomości przez Doktoranta badanego zagadnienia i stawianych celów pracy.

W rozprawie Doktorant przedstawił trzy cele pracy, które zostały sformułowane w sposób logiczny do omawianego w rozprawie problemu klinicznego, zebranego materiału i zastosowanej metodologii.

Materiał i metodyka badania zostały dobrane prawidłowo. Omawiana rozprawa doktorska jest częścią obserwacyjnego prospektywnego jednośrodkowego kohortowego badania PARADISE (Peripheral ARtery Atherosclerotic Disease and SIEep disordered breathing), którego protokół został opublikowany w 2017 roku w Kardiologii Polskiej. W niniejszej rozprawie doktorskiej, zbadano 141 kolejnych chorych hospitalizowanych w Klinice Chirurgii Ogólnej i Endokrynologicznej WUM, w celu wykonania pierwszego w życiu zabiegu rewaskularyzacji z powodu choroby tętnic

kończyn dolnych lub choroby tętnic szyjnych (w tym stentowania lub endarterektomii tętnic szyjnych i stentowania, endarterektomii lub pomostowania tętnic kończyn dolnych). Wszyscy chorzy włączeni do badania zostali wcześniej zakwalifikowani do leczenia zabiegowego przez chirurgów naczyniowych zgodnie z obowiązującymi zaleceniami oraz najnowszą wiedzą medyczną, a obecność choroby tętnic obwodowych została potwierdzona badaniami klinicznymi i obrazowymi. W mojej ocenie jest to największa dotychczas zbadana grupa oceniająca związek obturacyjnego bezdechu sennego z chorobami tętnic kończyn dolnych i tętnic szyjnych. Sposób rekrutacji do badania został przedstawiony czytelnie w formie diagramu. Kryteria włączenia i wykluczenia umożliwiły w sposób właściwy zbadanie zamierzonych celów. Chorzy z wcześniejszą rewaskularyzacją lub amputacją z powodu PADs oraz leczeni z powodu OSA byli wykluczeni z badania. Rozpoznanie OSA wykonano na podstawie badania polisomnograficznego aparatem Embletta MPR PG, zgodnie z wytycznymi diagnostyki zaburzeń oddychania.

Analiza statystyczna zastosowana w pracy została przeprowadzona w sposób właściwy, umożliwiający ocenę i przedstawienie wyników badania.

Wyniki badań zostały przedstawione w sposób przejrzysty i czytelny w formie dziewięciu tabel i jednej ryciny. Doktorant zauważył, że w badanej populacji chorych dominowali mężczyźni, rewaskularyzacja z powodu choroby tętnic dolnych dotyczyła prawie 3 razy więcej chorych niż z powodu choroby tętnic szyjnych (102 chorych vs 39 chorych). W badanej grupie, u 91 ze 141 chorych dominowała nadwaga i otyłość, 109 chorych paliło papierowy, u 104 chorych występowało nadciśnienie tętnicze, u 47 chorych cukrzyca i 43 chorych miało dodatni wywiad rodzinny. Inne schorzenia: przeżyty zawał serca, udar mózgu, niewydolność serca i przewlekła choroba nerek wystęrowały u mniej niż 20% chorych. Należy podkreślić, że niemalże co u drugiego badanego chorego (68 chorych z 141 badanych, co stanowi 48.2% badanej grupy) rozpoznano obturacyjny bezdech senny, w tym 29 chorych miało postać umiarkowaną/ciężką, co stanowi ważny nowatorski aspekt prezentowanej pracy. W badanej grupie wykazano podwyższone markery reakcji zapalnej (CRP) oraz stan podwyższonej krzepliwości krwi (fibrynogenu, D-Dimerów), co może wskazywać na

uogólniony proces miażdżycowy i uszkodzenie śródbłonna u podłoża istniejącej choroby.

Innym istotnym wynikiem uzyskanym w prezentowanej pracy jest stosunkowo niska częstość stosowania zalecanego przez ekspertów leczenia farmakologicznego. Doktorant zauważył, że w omawianej grupie, 32.6% chorych przyjmowało statyny, 75.9% leki hipotensyjne, 49.6 leki przeciwkrzepliwe oraz 29.1% leki poprawiające ukrwienie. Niewłaściwe postępowanie lekarskie (określane mianem inercji terapeutycznej) jest powszechnym problemem, wskazującym, że w odniesieniu do choroby przewlekłej chorzy na świecie (w tym w Polsce) są leczeni nieskutecznie, a ten brak skuteczności wynika z niewłaściwego postępowania lekarskiego. Co więcej, prezentowana w pracy doktorskiej, suboptymalna częstość stosowania zalecanego leczenia farmakologicznego mogłaby okazać się jeszcze niższa po udokumentowaniu współpracy chorych, tzw. *compliance/ adherence*, czyli sposobu przestrzegania zaleceń lekarskich i ilości przyjmowanych leków/dawek przez chorego. Stad, też wyniki uzyskane w prezentowanej pracy doktorskiej wskazują na ważny aspekt terapeutyczny jakim jest problem suboptymalnej terapii u chorych poddawanych rewaskularyzacji naczyń obwodowych pomimo jawnej choroby układu sercowo-naczyniowego.

W dalszej analizie porównawczej, Doktorant wykazał, że u chorych poddawanych rewaskularyzacji z powodu występowania istotnych zwężeń w tętnicach szyjnych, w wywiadzie częściej występowały udar mózgu, stężenie LDL-C było niższe, natomiast u chorych poddanych rewaskularyzacji z powodu zwężenia tętnic kończyn dolnych, częściej obserwowano niewydolność serca ($P=0.09$), i podwyższone wykładniki reakcji zapalanej (CRP).

Wnioski wyciągnięte przez Doktoranta na podstawie przeprowadzonej analizy uzyskanych wyników własnych i ich konfrontacji z bieżącym stanem wiedzy zwracają uwagę na najistotniejsze obserwacje uzyskane w badaniu, są właściwie sformułowane i przedstawiają się następująco:

1. W populacji pacjentów z chorobami naczyń obwodowych (PADs) poddawanych pierwszej w życiu rewaskularyzacji z powodu zwężenia tętnic szyjnych i/lub zwężenia tętnic kończyn dolnych częstość występowania obturacyjnego bezdechu sennego (OSA)

jest wysoka. OSA dotyka blisko połowy pacjentów z PADs, jednak w większości przypadków schorzenie występuje w postaci łagodnej lub umiarkowanej. Ciężka postać OSA dotyczyła jedynie 5,7% pacjentów z PADs.

2. W omawianej grupie pacjentów częstość występowania innych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego jest bardzo wysoka i przewyższa tę odnotowywaną w populacji ogólnej. Jednymi z najczęściej występujących czynników są nadciśnienie tętnicze oraz nikotynizm, które dotyczą około $\frac{3}{4}$ wszystkich pacjentów z PADs poddawanych pierwotnej rewaskularyzacji tętniczej. Również powszechne występowanie cukrzycy czy dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku chorób sercowo-naczyniowych niekorzystnie przyczynia się do pogorszenia profilu ryzyka omawianych pacjentów.

3. Pomimo szerokiego rozpowszechnienia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w populacji pacjentów z PADs, sposób leczenia farmakologicznego przed hospitalizacją, w tym zalecanego przez aktualne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące rozpoznawania i leczenia PADs, m.in. stosowania statyn, leków hipotensyjnych oraz przeciwplatek jest niewystarczający i nie odzwierciedla częstości występowania danych jednostek chorobowych oraz podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie pacjentów. Jedynie co trzeci pacjent jest leczony jakąkolwiek dawką statyny, co drugi otrzymuje leki przeciwplatekowe, a jeden na czterech pacjentów nie otrzymuje żadnego leczenia hipotensyjnego. Poprawa stosowania zaleceń farmakoterapii przed zabiegiem w tej grupie pacjentów potencjalnie mogłaby przyczynić się zarówno do odroczenia zabiegu, poprawy jakości życia badanych jak i poprawy rokowania tej grupy chorych.

Jako recenzent niniejszej rozprawy doktorskiej, chciałabym poznać opinie Doktoranta na temat poniższych zagadnień:

- Dostęp do polisomnografii, złotego standardu diagnostyki OSA jest utrudniony, ze względu na długi okres oczekiwania na badanie. Czy istnieje możliwość wykonania innych badań diagnostycznych przesiewowych pomocnych w diagnostyce OSA?
- Dotychczas w piśmiennictwie, zgodnie z zaleceniami, różnie definiowane było zdarzenie określające spłylenie oddechu - jako ograniczenie przepływu powietrza w

drogach oddechowych $\geq 30\%$ przez 10 sekund w połączeniu z desaturacją $\geq 3\%$ lub wybudzenie, lub desaturacja $\geq 4\%$ bez wybudzenia). Te rozbieżności definicji mogą nie tylko wpływać na ilość wskaźnika AHI u danego badanego, ale również globalną częstość występowania OSA. Czy zdaniem Doktoranta, częstość występowania OSA w badanej grupie chorych mogłaby okazać się większa uwzględniając definicję pierwszą?

We wniosku końcowym stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Dariusza Górko pt. **„Ocena częstości występowania obturacyjnego bezdechu sennego u pacjentów poddawanych rewaskularyzacji z powodu chorób tętnic obwodowych”**, poza kilkoma potknięciami literowymi w pisowni w tekście, stanowi interesujący dorobek Autora. Lek. Dariusz Gorko podjął w swojej rozprawie temat o bardzo dużym znaczeniu w praktyce klinicznej, dotąd nie zbadany w tym zakresie i szerokiej populacji. Doktorant sumiennie udokumentował w swojej rozprawie doktorskiej wiedzę, znajomość problematyki choroby tętnic obwodowych, obturacyjnego bezdechu sennego, czynników ryzyka sercowo-naczyniowych i aspektów farmakologicznych. W ocenie rozprawa doktorska lek. Dariusza Górko w pełni odpowiada warunkom określonym w artykule 13. Ustawy z dnia 14.03.2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki (Załącznik do obwieszczenia Marszałka Sejmu RP z dnia 2 grudnia 2014 r. Dz. U.poz1852). W związku z powyższym składam przed Wysoką Radą Naukową Wydziału Lekarskiego, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, wniosek o dopuszczenie lek. Dariusza Górko do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednoczesne z uwag na fakt, że praca ta wnosi znaczący nowatorski wkład w dotychczasową wiedzę, niesie istotne implikacje kliniczne, wyróżnia się oryginalnością, a uzyskane wyniki mają duże szanse na publikację w czasopiśmie z listy filadelfijskiej, składam wniosek o jej wyróżnienie.

dr hab. n. med. Dagmara Hering
prof. nadzw. GUMed
specjalista chorób wewnętrznych
hipertensjolog
1306699

Dagmara Hering

Dr hab. n. med. Dagmara Hering
Profesor nadzwyczajny GUMed
Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii
Gdański Uniwersytet Medyczny

Gdański Uniwersytet Medyczny
Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii
80-952 Gdańsk, ul. Dębinki 7
Tel/fax 58 349 25 03