

dr hab. n. med. Maksymilian Opolski

Klinika Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej

Instytut Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Kardynała Stefana Wyszyńskiego

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarza Daniela Płaczkiewicza
pt.: „Porównanie wartości predykcyjnej składowych całkowitego opóźnienia
inwazyjnego leczenia zawału serca z uniesieniem odcinka ST w grupie pacjentów
przyjmowanych do szpitala po teletransmisji EKG na podstawie danych z jednego
ośrodka kardiologicznego”**

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarza Daniela Płaczkiewicza to bardzo ciekawe, oryginalne badanie oceniające wartość predykcyjną, a tym samym znaczenie kliniczne, poszczególnych składowych opóźnienia inwazyjnego leczenia zawału serca z uniesieniem odcinka ST (*ang. ST elevation myocardial infarction, STEMI*) w grupie pacjentów przyjmowanych do szpitala po teletransmisji EKG.

Warto przypomnieć, że opóźnienie leczenia interwencyjnego jest związane z gorszym rokowaniem odległym w STEMI, a skrócenie opóźnień stanowi ważny element aktualnych wytycznych postępowania. Pomimo jasnych rekomendacji ekspertów zalecających ograniczenie czasu od pierwszego kontaktu medycznego do uzyskania zapisu EKG do 10 min oraz całkowitego czasu od rozpoznania STEMI do udrożnienia tętnicy dozawałowej do 90 min, wciąż brakuje „twardych” dowodów naukowych umożliwiających wyznaczenie dokładnych limitów opóźnień. Tym samym nasza wiedza na temat znaczenia klinicznego poszczególnych składowych opóźnień z podziałem na opóźnienie pacjenta i systemu oraz przedszpitalne i szpitalne jest nadal niewystarczająca. Dlatego podjęcie przez Kandydata tematu badawczego systematycznej oceny wartości predykcyjnej opóźnień inwazyjnego leczenia zawału serca z uniesieniem odcinka ST jest ważne w aspekcie naukowym i wychodzi naprzeciw aktualnym potrzebom klinicznym.

We wstępie autor przedstawia definicję poszczególnych składowych opóźnień inwazyjnego leczenia STEMI oraz oszacowuje ich potencjalny wpływ na zmniejszenie śmiertelności w

populacji polskiej, przedkłada braki dowodów opartych na faktach oraz arbitralny charakter przyjętych limitów opóźnień w aktualnych wytycznych postępowania, a także „demaskuje” brak podstaw do leczenia fibrynolitycznego w Polsce. Rozdział ten jednoznacznie wskazuje na dużą i uporządkowaną wiedzę autora nie tylko z zakresu leczenia interwencyjnego ostrych zespołów wieńcowych, ale z szeroko rozumianej kardiologii klinicznej. Wstęp jest zwięzły i treściwy i dobrze wprowadza do kolejnych rozdziałów pracy.

Założenia i cele pracy zostały jasno przedstawione. Za pierwszorzędowy i drugorzędowy cel badania przyjęto odpowiednio ocenę wpływu: 1) opóźnień interwencyjnego leczenia zawału serca oraz 2) innych niż opóźnienia czynników na roczną śmiertelność.

Badanie miało charakter retrospektywny i zostało przeprowadzone w oparciu o pozytywną opinię Komisji Bioetycznej Okręgowej Izby Lekarskiej w Lublinie. Do analizy włączono 888 kolejnych pacjentów z rozpoznaniem STEMI, przyjętych do Oddziału Kardiologicznego Samodzielnego Publicznego Szpitala Wojewódzkiego im. Papieża Jana Pawła II w Zamościu na podstawie teletransmisji EKG w okresie od października 2005 do września 2013 roku. Celem zmniejszenia heterogeniczności grupy, a tym samym zwiększenia precyzji analizy wpływu opóźnień na rokowanie pacjentów, z analizy wykluczono chorych po nieskutecznym (przepływ <2 w skali TIMI) lub niewykonanym zabiegu pierwotnej angioplastyki wieńcowej oraz z niekompletną ilością danych o opóźnieniach. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania oceniam jako uzasadnione i jasno sprecyzowane. W badaniu wykorzystywano trzy źródła informacji: 1) formularze zgłoszeniowe ostrych zespołów wieńcowych z precyzyjnie wyszczególnionymi ramami czasowymi poszczególnych składowych opóźnień, 2) szpitalną dokumentację medyczną oraz 3) telefoniczny kontakt z pacjentem lub jego rodziną. Do analizowanych parametrów należały dane kliniczne (w tym socjodemograficzne), laboratoryjne, związane z leczeniem interwencyjnym i farmakologiczne. Analizowane opóźnienia opierały się na następujących punktach czasowych: początek objawów, wezwanie kwalifikowanej pomocy medycznej, pierwszy kontakt medyczny zdefiniowany jako dotarcie zespołu wyjazdowego na miejsce wezwania, wjazd chorego na oddział ratunkowy, koronarografia (zdefiniowana jako uzyskanie dostępu naczyniowego), przeprowadzenie prowadnika przez tętnicę dozawałową oraz pierwsza inflacja balonu w czasie przezskórnej angioplastyki wieńcowej. Zdefiniowane na podstawie nakreślonych granic czasowych opóźnienia sklasyfikowano jako: całkowite, pacjenta, systemu, przedszpitalne i szpitalne. W analizie statystycznej wykorzystywano regresję logistyczną jedno- i wieloczynnikową. Analiza

wieloczynnikowa została przeprowadzona oddzielnie dla wszystkich opóźnień (po skorygowaniu o dane kliniczne) oraz dla wszystkich istotnych predyktorów analizy jednoczynnikowej z wykorzystaniem regresji krokowej „w przód”. Ponadto dla każdego z opóźnień ustalano takie wartości progowe, poniżej których dalsze ich skracanie nie przynosiło zmniejszenia śmiertelności rocznej. Wybrane metody statystyczne uważam za prawidłowe i uzasadnione.

Wyniki autor przedstawił w formie opisowej, tabel i rycin. Rozdział ten oceniam jako starannie przygotowany i klarownie przedstawiony. W badanej populacji przeważali mężczyźni, a średni wiek wyniósł 64.8 ± 12.1 lata. Śmiertelność szpitalna wyniosła 3.6%, a całkowita roczna śmiertelność 8%. Najczęstszym czynnikiem ryzyka było palenie papierosów, które obserwowano u 62% pacjentów, podczas gdy drugie co do częstości nadciśnienie tętnicze występowało u 55% chorych. Cukrzycę rozpoznano u niemal co piątego pacjenta. Najczęstszą lokalizacją STEMI była ściana dolna (48%), podczas gdy zawał serca ściany przedniej rozpoznano u 41% chorych. Większość chorych (94%) znajdowała się w I klasie Killipa, podczas gdy obrzęk płuc i wstrząs kardiogeny rozpoznano odpowiednio u 2.4% i 5.4% pacjentów. Balon do kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej zastosowano u 1.5% chorych. Ciężkie uszkodzenie lewej komory (zdefiniowane jako frakcja wyrzucania $<40\%$) obserwowano u 6.6% badanych. W koronarografii stwierdzono okluzję tętnicy wieńcowej u ponad połowy chorych (57%), podczas gdy 43% pacjentów miało zachowany przepływ w naczyniu dozawałowym. Pierwotną angioplastykę wieńcową z implantacją stentu wykonano u 96% chorych, a w pozostałych 4% przypadków stosowano angioplastykę balonową. Z uwagi na czas analizy i obowiązującą wówczas praktykę kliniczną, większość pacjentów (85%) miała implantowany stent metalowy. Na uwagę zasługuje bardzo wysoka częstość stosowania zalecanych leków kardiologicznych w czasie hospitalizacji, w tym kwasu acetylosalicylowego u 99% pacjentów, antagonistów receptora P_2Y_{12} u 99% pacjentów, beta-adrenolityków u 85% pacjentów, statyn u 98% pacjentów i inhibitorów konwertazy u 89% pacjentów. Analogiczna sytuacja dotyczy zaleceń farmakologicznych po wypisie ze szpitala. Świadczy to niezbicie o doskonałej organizacji i konsekwentnej realizacji zadań zdrowotnych w ośrodku zamojskim.

Spośród analizowanych opóźnień do istotnych predyktorów rocznej śmiertelności w analizie jednoczynnikowej należały opóźnienia systemu od 1 do 6 oraz opóźnienia szpitalne od 1 do 3. Co istotne, dla każdego z wyżej wymienionych opóźnień wyznaczono wartości progowe, poniżej których dalsze ich skracanie nie przynosiło istotnego zmniejszenia śmiertelności

rocznej. W analizie wielowymiarowej (po skorygowaniu o dane kliniczne, laboratoryjne, angiograficzne, zabiegowe i farmakologiczne) istotnymi predyktorami rocznej śmiertelności były: opóźnienia systemu od 1 do 3 (zdefiniowane jako czas od wezwania pomocy do koronarografii, przejścia przewodnikiem przez zmianę lub pierwszej inflacji balonu) oraz opóźnienie systemu 6 (zdefiniowane jako czas od pierwszego kontaktu medycznego do pierwszej inflacji balonu). W regresji krokowej do niezależnych predyktorów rocznej śmiertelności należały: opóźnienie systemu 1, częstość rytmu serca w czasie pierwszego kontaktu medycznego, stężenie hemoglobiny i wielkość współczynnika przesączania kłębuszkowego przy przyjęciu do szpitala, najwyższe stężenie kreatyniny w czasie hospitalizacji oraz zalecenie przyjmowania kwasu acetylosalicylowego po wypisie ze szpitala.

Na podstawie uzyskanych wyników lek. Daniel Płaczkiewicz postawił następujące wnioski:

1. Opóźnienie systemu zdefiniowane jako czas od wezwania pomocy medycznej do koronarografii ma największą wartość predykcyjną w przewidywaniu rocznej śmiertelności w grupie chorych ze STEMI leczonych za pomocą technicznie skutecznej pierwotnej angioplastyki wieńcowej.
2. Opóźnienie systemu i opóźnienie szpitalne są związane ze zwiększoną roczną śmiertelnością w grupie chorych ze STEMI leczonych za pomocą technicznie skutecznej pierwotnej angioplastyki wieńcowej.
3. Większe zmniejszenie opóźnień poniżej wartości zalecanych przez aktualne wytyczne postępowania przynosi dodatkowe korzyści w postaci zmniejszenia rocznej śmiertelności w grupie chorych ze STEMI.
4. Nie wykazano związku pomiędzy opóźnieniem całkowitym, opóźnieniem pacjenta oraz opóźnieniem przedszpitalnym a roczną śmiertelnością w grupie chorych ze STEMI leczonych za pomocą technicznie skutecznej pierwotnej angioplastyki wieńcowej.

Tak sformułowane wnioski wynikają z uzyskanych wyników i stanowią odpowiedź na postawione cele badawcze.


Dyskusja jest bardzo dobrze napisana. Autor właściwie przedstawia uzyskane wyniki w kontekście dostępnej literatury z uwzględnieniem aktualnych i poprzednich wytycznych postępowania. Rozdział ten wskazuje na „dojrzałość” i rzetelność naukową doktoranta, umiejętność logicznego myślenia oraz właściwe zachowanie krytycyzmu wobec własnych

obserwacji. Na szczególną uwagę zasługuje porównanie charakterystyki klinicznej oraz czasu opóźnień badanej populacji z dobraną czasowo grupą chorych z Polskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowych (PL-ACS), w którym autor zwraca uwagę na lepszą realizację zaleceń farmakologicznych oraz krótszy czas opóźnienia szpitalnego w ośrodku zamojskim w zestawieniu z większością polskich ośrodków kardiologicznych.

Jak autor sam przyznaje praca ma kilka ograniczeń. Najważniejszym jest oczywiście retrospektywny i obserwacyjny charakter badania. Pomimo niekwestionowanych walorów poznawczych w ocenie różnych progów czasowych zakończenia opóźnienia systemu (koronarografia vs przeprowadzenie przewodnika vs pierwsza inflacja balonu), można poddawać w wątpliwość istotność kliniczną niewielkich różnic pomiędzy wymienionymi powyżej punktami czasowymi w przewidywaniu rokowania odległego w STEMI. Ponadto jednoczesne włączenie do analizy wieloczynnikowej powiązanych zmiennych jakimi są stężenie kreatyniny i współczynnika przesączania kłębuszkowego wydaje się dyskusyjne. Zdarzają się również drobne błędy redakcyjne, dotyczące zarówno cyfr jak i liter.

Wymienione powyżej uwagi nie wpływają na moją bardzo wysoką ocenę pracy, która niewątpliwie stanowi znaczący i w pełni oryginalny wkład w systematyczną ocenę wartości predykcyjnej poszczególnych składowych opóźnień inwazyjnego leczenia zawału serca z uniesieniem odcinka ST. Na szczególne podkreślenie zasługują wnioski, sugerujące zasadność dalszego zmniejszania opóźnień systemu poniżej wartości zalecanych przez aktualne wytyczne postępowania, wobec braku istotnego znaczenia opóźnień związanych z pacjentem. W mojej ocenie praca, pt. „Porównanie wartości predykcyjnej składowych całkowitego opóźnienia inwazyjnego leczenia zawału serca z uniesieniem odcinka ST w grupie pacjentów przyjmowanych do szpitala po teletransmisji EKG na podstawie danych z jednego ośrodka kardiologicznego” spełnia wszystkie formalne wymagania stawiane rozprawie na stopień doktora nauk medycznych. Dlatego zwracam się do Wysokiej Rady II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie o dopuszczenie lekarza Daniela Płaczkiwicza do dalszych etapów przewodu doktorskiego i wyróżnienie recenzowanej przeze mnie dysertacji.

Warszawa, 31.08.2019


dr hab. n. med. Maksymilian Opolski