

Recenzja

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarza med. Konrada Kaaza pt.:
„Ocena czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca u chorych hospitalizowanych
z powodu ostrego zespołu wieńcowego”.

W chwili obecnej choroba niedokrwienności serca (ChNS) jest najczęstszą przyczyną śmierci w krajach wysoko rozwiniętych stanowiąc 21-22% wszystkich zgonów. Prowadzona od lat 50' ubiegłego wieku szeroko zakrojone, wielośrodkowe badania kliniczne pozwoliły na wyodrębnienie trzech głównych czynników ryzyka ChNS, tzn. wysokiego stężenia cholesterolu w surowicy krwi, nadciśnienia tętniczego oraz palenia tytoniu. W kolejnych badaniach zidentyfikowane dalsze, nowe czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (w tym także ChNS), do których należą oprócz ww.: cukrzyca, czynniki psychospołeczne, otyłość głównie brzuszna, mała aktywność fizyczna, nieodpowiednia dieta oraz nadużywanie alkoholu. Są to tzw. czynniki modyfikowalne. Natomiast do przyczyn, na które chory nie ma wpływu zaliczamy czynniki genetyczno-rodzinne, wiek i płeć.

Podstawą anatomiczną ChNS są zmiany miażdżycowe w ścianie naczyń wieńcowych zapoczątkowane najczęściej procesem zapalnym. Niezależnie od tych zmian lub wspólnie z nimi w etiopatogenezie ChNS – choroby wieńcowej, odgrywają dużą rolę zaburzenia mikrokrążenia wieńcowego oraz skurcz naczyń wieńcowych stanowiący podłoże tzw. anginy wazospastycznej. Do rozwoju ChNS przyczynia się także przewlekła choroba naczyń pozasercowych lub z ChNS współistnieją inne schorzenia, w tym przewlekła niewydolność nerek.

Ostrą manifestacją ChNS jest tzw. ostry zespół wieńcowy (ACS), w tym jego najbardziej niebezpieczna postać tzn. zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI). Inną formą ACS jest ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST (NST-ACS), który obejmuje zawał bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS) oraz tzw. niestabilną dusznicę bolesną (UA).

Bezpośrednią przyczyną ostrego zawału serca jest najczęściej pęknięcie blaszki miażdżycowej i utworzenie zakrzepu powodujące całkowitą okluzję naczynia. Zawał mięśnia sercowego może także powstać w czasie procedur inwazyjnych, w czasie pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) lub w przebiegu zakrzepicy w stencie. W obydwu ww. formach zawału mogą wystąpić liczne powikłania zależnie zarówno od rodzaju i rozległości niedokrwienia mięśnia sercowego, jak i oczywiście od sposobu leczenia, zachowawczego lub inwazyjnego. Są to tzw. powikłania mechaniczne (pęknięcie wolnej ściany serca, pęknięcie przegrody międzykomorowej, niedomykalność zastawki mitralnej), powikłania elektryczne (nad- i komorowe zaburzenia rytmu serca, zaburzenia przewodnictwa) oraz powikłania hemodynamiczne (wstrząs kardiogeny, obrzęk płuc). Wszystkie powyższe powikłania mogą przyczynić się do nagłego zgonu sercowego.

W literaturze i obserwacjach klinicznych analizowany jest szeroko wpływ ww. czynników opisujących przebieg kliniczny ostrego zawału serca na ilość i ciężkość wymienionych uprzednio powikłań. Mało jest natomiast prac, które analizują znaczenie niejako wcześniejszych przyczyn tych powikłań zawału, czyli wpływ czynników ryzyka ChNS na częstość ich występowania. Wychodząc z tych przesłanek Doktorant postawił sobie właśnie za cel pracy ocenę wcześniejszego występowania czynników ryzyka ChNS takich jak nadciśnienie tętnicze, nikotynizm, hipercholesterolemia, cukrzyca, choroby naczyniowe, przewlekła choroba nerek, otyłość, wiek, płeć, obecność przewlekłej ChNS oraz chorób sercowo-naczyniowych w wywiadzie rodzinnym w odniesieniu do stwierdzonych powikłań występujących u chorych w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego.

Praca obejmuje 149 stron maszynopisu, w tym 43 tabele oraz 189 pozycji dobrze dobranego, aktualnego czasowo i tematycznie, głównie anglojęzycznego piśmiennictwa oraz streszczenie w języku polskimi i angielskim. Układ pracy jest typowy, rozpoczyna się obszernym 28-stornicowym wstępem, w którym Doktorant omawia epidemiologię chorób sercowo-naczyniowych i ich główną przyczynę w postaci miażdżycy, a następnie ChNS i jej poszczególne, znane czynniki ryzyka. Kolejno Autor omawia zawał mięśnia sercowego, jego patomechanizm, diagnostykę, podział na STEMI i NSTEMI. Przy okazji Autor zwraca uwagę na spadek w Europie w ostatniej dekadzie zachorowań na STEMI i wzrost NSTEMI. Następnym szczegółowo omawianym podrozdziałem są typowe i najczęstsze powikłania zawału, które wynikają nie tylko z istoty samej choroby takie jak: niewydolność serca, obrzęk płuc, wstrząs kardiogeny, skrzeplina w lewej komorze, tętniak lewej komory, pęknięcie jej wolnej ściany i przegrody międzykomorowej, ostra niewydolność zastawki mitralnej, zapalenie osierdzia, zaburzenia rytmu serca i przewodnictwa, ale także z powodu leczenia przeciwpłytkowego jak np. krwawienia lub za przyczyną stosowanego w diagnostyce radiologicznej ACS jodowego kontrastu wywołującego nefropatię indukowaną tym kontrastem.

Materiał i metody

W przedstawionej pracy retrospektywnej analizie poddano 429 pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zespołu wieńcowego (ACS, grupa I), w tym 330 z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI, grupa Ia) i 99 z ostrym zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS, grupa Ib). Wszyscy pacjenci zostali poddani diagnostyce inwazyjnej, a większość z nich leczeniu interwencyjnemu (79,3% angioplastyce balonowej i 66,4% angioplastyce wieńcowej z implantacją stentu). U pacjentów tych analizowano występowanie następujących czynników ryzyka ChNS: nadciśnienie tętnicze, nikotynizm, hipercholesterolemia, cukrzyca, otyłość, podeszły wiek, dodatni wywiad w kierunku chorób sercowo-naczyniowych, przewlekła ChNS, choroba naczyniowa oraz przewlekła choroba nerek.

Rejestrowano następujące powikłania w przebiegu ACS obserwowane tylko podczas hospitalizacji: zgon, wstrząs kardiogeny, obrzęk płuc, pęknięcie serca, tętniak lewej komory, skrzeplina w lewej komorze, ostra niedomykalność zastawki mitralnej, częstoskurcz komorowy, migotanie komór, czynność elektryczna bez tętna, asystolia,

migotanie przedsionków, bloki przedsionkowo-komorowe, bloki śródkomorowe, nefropatia indukowana kontrastem, krwawienia oraz krwiaki miejscowe.

Wyniki przedstawiono w 49 dobrze skonstruowanych, przejrzystych tabelach. Uzyskane dane poddano wszechstronnej analizie statystycznej stosując adekwatne metody w programie STATISTICA 12.5. Na prowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu nr KB – 838/2012.

Wyniki

Na podstawie analizy zgromadzonych danych wykazano, że nadciśnienie tętnicze zwiększa częstość występowania migotania przedsionków u pacjentów ze STEMI (13,7% vs 4,5%; $p=0,011$). W przedstawionej pracy nikotynizm zmniejszał częstość występowania zgonów w grupie I (2,4% vs 9,2%; $p=0,01$), zmniejszał częstość występowania nefropatii pokontrastowej (1,2% vs 5,7%; $p=0,037$). Grupa osób palących była istotnie statystycznie młodsza.

Rozpoznanie i przewlekłe leczenie hipercholesterolemii u pacjentów ze STEMI istotnie statystycznie zmniejszało częstość występowania poważnych powikłań w przebiegu ACS, takich jak wstrząs kardiogeny (6% vs 13,4%; $p=0,039$), zgon (2,6% vs 8,9%; $p=0,031$), czynność elektryczna serca bez tętna (0,7% vs 6,7%; $p=0,012$), migotanie komór (3,3% vs 9,5%; $p=0,043$) oraz blok lewej i prawej odnogi pęczka Hisa (0,7% vs 5%; $p=0,047$ dla LBBB i 2% vs 7,3%; $p=0,049$ dla RBBB). Efekt ten stwierdzony był w grupie leczonych, niezależnie od uzyskania celu terapeutycznego, jakim było obniżenie stężenia cholesterolu.

Ponadto w przedstawionej pracy wykazano, że obecność cukrzycy w wywiadzie u pacjentów grupy I zwiększa częstość występowania obrzęków płuc (9,5% vs 2,8%; $p=0,008$) oraz częstość występowania skrzepliny w lewej komorze (6,7% vs 1,9%; $p=0,03$). U kobiet zdecydowanie częściej niż u mężczyzn rejestrowano krwawienia (38,6% vs 24,8%; $p=0,006$).

Wiek podeszły (powyżej 70 lat), sprzyjał występowaniu zgonów (14,3% vs 1,9%; $p<0,001$), które występowały w mechanizmie czynności elektrycznej serca bez tętna (6,7% vs 1,5%; $p=0,01$) oraz asystolii (4,3% vs 0,8%; $p=0,031$). Ponadto u osób starszych częściej występowało migotanie przedsionków (15,2% vs 6%; $p=0,003$).

Przewlekła ChNS w wywiadzie zwiększała częstość występowania wstrząsu kardiogenego u pacjentów ze STEMI (17,4% vs 8%; $p=0,038$). Większy odsetek występowania CS obserwowano też u chorych z przewlekłą chorobą nerek (42,9% vs 9,3%; $p=0,022$).

Omówienie wyników badań

Rozdział ten stanowi istotną część rozprawy doktorskiej, w której Autor omawia nie tylko uzyskane wyniki swoich badań, ale odnosi się także do rezultatów innych autorów i badaczy, zwracając przy okazji uwagę, że występujące różnice mogą wynikać

z odmiennego składu grup badanych oraz sposobu leczenia, a także z zastosowanej metodologii badań. I tak dla przykładu wyniki uzyskane przez Doktoranta oraz dane z Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowych są zbliżone poprzez stwierdzenie podobnej kolejności czynników ryzyka ChNS dla ACS, tzn. nadciśnienia tętniczego, wcześniejszej hipercholesterolemii i nikotynizmu. Natomiast różnice procentowe w ich występowaniu oraz brak czynnika ryzyka otyłości u chorych z ww. Rejestru wynikają właśnie m.in. z mniejszej ilości chorych poddanych diagnostyce inwazyjnej oraz PCI w tym Rejestrze.

W podobny sposób są omawiane i dyskutowane kolejne wyniki dotyczące częstości występowania czynników ryzyka u chorych z ACS typu STEMI i NSTEMI oraz związanych z nimi powikłań.

Szczególnie interesująca częścią dyskusji jest ocena częstości występowania powikłań w przebiegu ACS u pacjentów z nikotynizmem w wywiadzie. Doktorant zgadza się na podstawie danych z literatury oraz badań klinicznych i eksperymentalnych, że nikotynizm jest uznanym i modyfikowalnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, w tym również ChNS. Pomimo tego Autor potwierdził w swoich badaniach znany od lat 80' tzw. „paradoks palacza”, który w jego badaniach sprowadza się do stwierdzenia, że w całej grupie z ACS, u osób palących tytoń było statystycznie mniej zgonów, mniej migotania przedsionków (AF) oraz mniej nefropatii indukowanej kontrastem natomiast w podziale na podgrupy STEMI i NSTEMI istotna różnica na korzyść palaczy dotyczyła tylko nefropatii pokontrastowej. Jednakże ten „korzystny” efekt palenia tytoniu wydaje się być pozorny, bo grupa palaczy z ACS była o ponad 10 lat młodsza, czyli chorzy z tej grupy doznawali zawału 10 lat wcześniej, co prawda mniej powikłanego, co jest jednak wątpliwą korzyścią w perspektywie dalszego życia w okresie pozawałowym.

Innym dyskutowanym w rozprawie modyfikowalnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych jest otyłość. Jednakże czynnik ten w badaniach Doktoranta nie odgrywał żadnej roli w ewentualnym zwiększeniu powikłań u chorych z ACS zarówno w całej grupie, jak i w podgrupach STEMI i NSTEMI, co Autor skwitował tylko jednym zdaniem. W związku z tym nasuwają się dwie uwagi: pierwsza – w części metodycznej (str. 34) otyłość określono, jako „identyfikowaną nadwagę”, nie precyzując, jaki parametr był brany pod uwagę, np. BMI, obwód brzucha, odsetek tkanki tłuszczowej w organizmie itd.; druga – część dyskusyjną należało rozbudować o drugi paradoks, czyli „paradoks otyłości” i przytoczyć skandynawski rejestr SCAAR z 2012 r., w którym wykazano, że pacjenci otyli lub z nadwagą cechują się mniejszą śmiertelnością niż chorzy z prawidłową wagą lub niedowagą, w okresie 3-letniej obserwacji, po przebytych incydencie wieńcowym. Oczywiście dotyczy to zgonów w dłuższej obserwacji po przebytych ACS, a nie tylko pobytu szpitalnego. Nasuwa się również ogólna uwaga dotyczące tej części pracy, że przy omawianiu uzyskanych wyników należało powtarzać odnośniki dotyczące numeru tabeli i strony, co znacznie ułatwiłoby czytającemu, w także Recenzentowi ocenę pracy. Innych uwag do pozostałych fragmentów dobrze prowadzonej części dyskusyjnej Recenzent nie ma.

W dalszej części doktoratu Autor zwraca uwagę, że podstawowym ograniczeniem pracy jest jej retrospektywny charakter. Doktorant stwierdza dalej, że dokonanie podobnej

analizy w badaniu prospektywnym mogłoby dostarczyć dodatkowych danych, ewentualnie wzmacniających znaczenie czynników ryzyka ChNS dla oceny rokowania wczesnego i odległego (śmiertelność 30-dniowa, roczna) pacjentów z ACS. Zwraca również uwagę, że problematyczny może być skład grupy analizowanej, wynikający z okresu przeprowadzenia badania, w którym dominowały zawały mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI), ograniczenia badanej grupy do chorych poddanych diagnostyce inwazyjnej i leczeniu interwencyjnemu, a także marginalny udział pacjentów z dławicą piersiową niestabilną. Jest to odmienny profil od najczęściej stwierdzanego w innych pracach, w których częściej obserwowano większą liczbę pacjentów z zawałami mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST.

Doktorant uważa również, że kierunkiem przyszłych badań powinno być odpowiednio zaprojektowane wielośrodkowe badanie prospektywne prowadzące do stworzenia nowych skali pozwalających ocenić ryzyko możliwych powikłań w przebiegu ACS, m.in. w oparciu o występujące u chorego czynniki ryzyka ChNS.

Pracę kończy pięć wniosków, które w pełni odpowiadają celom postawionym na początku badań. Z wniosków tych pierwsze trzy są podsumowaniem uzyskanych wyników, natomiast wnioski nr 4 i 5 stanowią syntezę pracy oraz zalecenia na przyszłość.

Recenzent niezależnie od zgłoszonych wcześniej uwag zauważył drobne błędy stylistyczne i literowe, np. na str. 15 Doktorant użył niezbyt polsko brzmiącego słowa „remnantów” lipoprotein, które należałoby zastąpić typowo polskim słowem „pozostałości” lipoprotein. Ponadto na str. 96 drobna pomyłka – zamiast słowa grupa II powinno być grupa Ia. Inny błąd literowy na str. 124 we wniosku 2.

Stwierdzone powyżej błędy i pomyłki nie pomniejszają wartości całej pracy doktorskiej, którą oceniam pozytywnie. Doktorant postawił sobie ambitny cel pracy i zrealizował go w całości. Wykazał się również dogłębną i wnikliwą znajomością tematu oraz dojrzałością naukową. Autor zdaje sobie również sprawę z ograniczeń pracy wynikających z jej retrospektywnego charakteru oraz zróżnicowanej terapii i niejednorodnych grup badanych. Ten krytyczny stosunek do własnej pracy świadczy o dużej skromności, a nawet pokorze naukowca i równocześnie stwarza perspektywy do dalszych badań w tym kierunku, do których niżej podpisany gorąco zachęca. Sugeruję również przesłanie pracy do druku po odpowiednim przerezagowaniu i naniesieniu poprawek oraz uwzględnieniu uwag podanych w recenzji.

W konkluzji mam zaszczyt przedłożyć wniosek do Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. med. Konrada Kaaza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

.....

Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Kargul