

O c e n a r o z p r a w y d o k t o r s k i e j

Lekarza medycyny Jakuba Marczaka

Ocena wpływu odległego kondycjonowania niedokrwiennego na uszkodzenie niedokrwienno-reperfuzyjne mięśnia serca u pacjentów poddanych zabiegom przeszłowania aortalno-wieńcowego.

Oceniana praca doktorska została wykonana w Klinice Chirurgii Serca Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu . Genezy jej powstania należy doszukiwać się w pracach teoretycznych powstałych w latach 2012-2013 pod nadzorem prof. dr hab. med. Wojciecha Kustrzyckiego. Jak można było oczekiwać zdobyte wówczas niezbędne podstawy teoretyczne doktorant przekuł w pracę doświadczalną. Praca ta mająca charakter eksperymentu klinicznego powstała w Klinice Chirurgii Serca oraz Oddziałach Medinetu we Wrocławiu i Nowej Soli. Promotorem tej rozprawy jest prof. dr hab. Marek Jasiński. Zgodę (nr KB -479) na jej przeprowadzenie wydała Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu w 2013 roku. Wiadomym jest ,że w przypadku niedokrwienia mięśnia sercowego najważniejszą sprawą jest jak najszybsze przywrócenie prawidłowego krążenia wieńcowego. Napływ utlenowanej krwi do serca uruchamia wiele niekorzystnych zjawisk patofizjologicznych powodujących dalsze uszkodzenie komórek mięśnia sercowego. Proces ten opisany po raz pierwszy w 1960 roku zwany jest uszkodzeniem niedokrwienno-reperfuzyjnym. Murry i wsp. w roku 1986 udowodnili kardioprotekcyjny efekt krótkotrwałego niedotlenienia serca poprzedzający dłuższy okres niedokrwienia . Od tego czasu możemy obserwować wzmożone zainteresowanie badaczy i lekarzy klinicystów zjawiskiem nazwanym hartowaniem mięśnia sercowego, czy jak się przyjęło później jego kondycjonowaniem. Zaczęto przeprowadzać eksperymenty powodując niedokrwienie w różnych fazach planowanego niedotlenienia ; przed lub po okresie niedotlenienia. Stąd określenia pre- i postconditioning. Pierwsze prace donoszące o kardioprotekcyjnym efekcie powtarzanych krótkotrwałych epizodów niedokrwienia stosowane w okresie reperfuzji powstały podczas eksperymentów na zwierzętach w 1992 roku. Ale już rok później Yellon i wsp. w swojej publikacji w Lancecie donosili o pozytywnych efektach prekondycjonowania niedokrwiennego podczas zabiegów CABG. Podobne efekty hartowania i to nie tylko mięśnia sercowego ale innych organów jak mózg, nerki czy jelita można uzyskać poprzez hartowanie na odległość. To znaczy poprzez wywołanie niedokrwienia narządu odległego uzyskujemy efekt hartowania innych organów. Postuluje się obecność nerwowych, jak i humoralnych dróg przekazywania. Dyskutowana jest także teoria supresji stanu zapalnego. Prawdopodobnie efekt ochronny wynika ze wszystkich trzech mechanizmów.

Pierwsze zastosowanie mechanizmu hartowania na odległość miało miejsce podczas korekcyjnych zabiegów kardiochirurgicznych u dzieci w roku 2006.

Rezultaty prac dotyczących hartowania niedokrwieniem w kardiochirurgii skomasowane były w metaanalizie randomizowanych prac opublikowanej w 2008 (Laurikka i wsp.). Niejednoznaczne wyniki jakie zostały w niej przedstawione spowodowane są bardzo zróżnicowaną metodyką zastosowaną w tych badaniach.

Takie rozbieżności zapatrywać na skuteczność hartowania niedokrwieniem , jak się domyślam było asumptem zainteresowania się lek. med. Jakuba Marcza tym zagadnieniem. Jak już zaznaczyłem przygotowanie teoretyczne miał znakomite. Interesował się tym zagadnieniem od paru lat, czego efektem są dwie publikacje.

Pozostało tylko opracować model badawczy , uzyskać akceptację swojego środowiska i zgodę Komisji Etycznej.

Podstawową hipotezą naukową w zaproponowanym modelu kondycjonowania mięśnia sercowego było wykazanie jego skuteczności podczas chirurgicznej rewaskularyzacji serca. Cele tego przedsięwzięcia miały dwoisty charakter. Przeprowadzenie systematycznego przeglądu literatury w tym temacie i przy pomocy wielowariantowej analizy statystycznej dokonania swoistego podsumowania zakwalifikowanych prac. Czyli aktualnie rozbudowanej metaanalizy którą doktorant w swojej publikacji z roku 2013 także już dokonywał. Drugim elementem było ocenienie skuteczności odległego kondycjonowania mięśnia sercowego przeprowadzonej jako badanie prospektywne , randomizowane i zaślepienie z utworzeniem grupy kontrolnej u pacjentów operowanych bez użycia krążenia pozaustrojowego.

Doktorant skupił się na ocenie dwóch elementów : niedokrwiennego uszkodzenia miokardium i ocenie funkcji nerek. Podstawowe cele badania zostały przedstawione jako pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.

Schemat wywołania niedokrwienia odległego polegał na przerwaniu krążenia w dolnej kończynie poprzez uciśnięcie mankietem sfigmomanometru. W każdej serii kondycjonowania niedokrwieniem wykonywano trzy cykle- każdy trwający 10 minut, łącznie 30 minut. Dwa etapy niedokrwienia poprzedzające zabieg operacyjny czyli prekondycjonowanie były wykonywane 24 godziny przed operacją i po znieczuleniu pacjenta na stole operacyjnym. Natomiast manewr postkondycjonowania wykonywany był w pierwszej godzinie po przywróceniu krążenia wieńcowego.

Rozbudowane kryteria wyłączenia z badania pozwoliły na zakwalifikowanie siedemdziesięciu pięciu chorych. Dokonano alokacji ich do dwóch grup. Trzydziestu sześciu stanowiło grupą kontrolną, pozostali czyli trzydziestu dziewięciu poddani byli procedurom kondycjonowania niedokrwiennego w formie przedstawionej powyżej.

Schemat blokowy tego badania wg CONSORT Statement został w czytelny sposób przedstawiony na stronie 66 pracy. Nie było istotnych różnic demograficznych pomiędzy grupami . Również porównanie zmian anatomicznych w naczyniach wieńcowych, obecność chorób współistniejących , wyniki badań biochemicznych oraz farmakoterapia przedoperacyjna nie wykazywała różnic statystycznych.

Ta złożoność pracy w której z jednej strony bierze się pod uwagę 16 prac ujętych w metaanalizie , a z drugiej strony podsumowuje się wyniki swojej pracy doświadczalnej wymagało opanowania i doboru trafionych metod statystycznych. Czuje się , że doktorant porusza się w tych zagadnieniach niezwykle swobodnie. Wydaje się , że metody oceny statystycznej zostały wybrane trafnie.

Układ pracy jest klarowny i powszechnie polecany do tego typu prac. Kilkanaście stron to spis treści, objaśnienia skrótów użytych w tekście oraz spis tabel i rycin. We wstępie liczącym 14 stron autor zaznacza nas z aktualnym stanem wiedzy na temat hartowania niedokrwieniem. Opisuje patofizjologię niedokrwienia i następnej reperfuzji oraz przedstawia krótki rys historyczny badań nad kondycjonowaniem niedokrwionym mięśnia sercowego. Wspomniane przez mnie cele pracy poprzedzają szczegółowo opisany w materiałach i metodach sposób kwalifikacji pacjentów, technikę operacyjną oraz planowany zestaw badań biochemicznych oraz kardiologicznych. Na czterdziestu paru stronach przedstawione są wyniki. Tak rozbudowane przedstawienie wyników wynika z faktu odniesienia się do metaanalizy, do której zresztą autor zakwalifikował również swoje badania, jak i przedstawienie wyników swojej pracy doświadczalnej. W dyskusji zawarte jest odniesienie swoich wyników do tych przedstawianych w metaanalizie. Wnioski wypływające z pracy są przedstawione w czterech punktach i można je w skrócie przedstawić, że ten sposób kondycjonowania mięśnia sercowego u pacjentów operowanych bez użycia krążenia pozaustrojowego powoduje mniejsze uszkodzenie mięśnia serca (redukcja uwalniania Troponiny I) oraz poprawia pooperacyjną funkcję nerek. Praca liczy łącznie 136 stron razem ze 124 pozycjami piśmiennictwa. Przytaczane są aktualne wyniki badań; szereg pozycji piśmiennictwa pochodzi z 2017 roku.

Niejednoznaczne wyniki szeregu prac zawartych w metaanalizie były przyczynkiem do stworzenia własnego modelu kondycjonowania na odległość podczas zabiegów OPCAB. Tak rozbudowany protokół kondycjonowania zawierający trzy etapy niedokrwienia z jednej strony jest na pewno uciążliwy, a z drugiej zapewniający pozytywne wyniki eksperymentu klinicznego. Wykorzystuje się w nim działanie pierwszego i drugiego okna protekcji.

Wiarygodnym jest twierdzenie o mniejszym uszkodzeniu kardiomyocytów czego dowodem są niższe poziomy Troponiny I. Natomiast nie można mówić o mniejszej ilości zawałów okołoperacyjnych. Do tego potrzebne byłyby badania na zdecydowanie większej grupie pacjentów i rozszerzone badania diagnostyczne.

Zastosowany protokół kondycjonowania zapewnił zmniejszenie częstości występowania pooperacyjnej ostrej niewydolności nerek. Być może klirens kreatyniny zależy od wyjściowej funkcji nerek nie stanowi dobrego wykładnika ilościowej oceny uszkodzenia nerek. Szczęśliwie w badanej grupie chorych nie dochodziło do zaburzeń filtracji kłębuszkowej nakazującej stosowanie działań nerkozastępczych. Wnioski z pracy całkowicie wyczerpują założenia przedstawione w celach rozprawy.

Jak zawsze przy tak rozległej dysertacji nie sposób uniknąć drobnych potknięć stylistycznych, gramatycznych, czy merytorycznych (choćby to ze strony 75, że defibrylacji dokonywano prądem zmiennym). Notabene każda defibrylacja również skutkuje wysiewem troponin.

Określenie „subletalne” mimo, że jest zgodne z terminologią używaną w piśmiennictwie jest dla mnie dziwne. Jakże to „przedśmiertelne” niedokrwienie jeżeli po paru minutach przywracamy krążenie w kończynie.

Prace dotyczące kondycjonowania mięśnia sercowego stale powstają. Wyniki są niejednoznaczne. Zwrócono ostatnio uwagę na to, że kondycjonowanie zmniejsza powysiłkowy wzrost reaktywności płytek. Dlatego z nadzieją przyjmuję każdą próbę dążącą do wypracowania modelu kondycjonowania, która będzie jak najprostsza, powtarzalna i na stałe zagości w praktyce kardiologicznej.

Przysłaną do recenzji pracę lek. med. Jakuba Marczaaka oceniam wysoko, jako nowoczesną, poświęconą bardzo istotnemu i aktualnemu zagadnieniu. Wykonując ją autor wykazał doświadczenie badawcze oraz opanowanie nowoczesnych metod warsztatowych. Rozprawa ta stanowi udaną próbę samodzielnego rozwiązania problemu naukowego wykazuje jego głęboką wiedzę teoretyczną i praktyczną. Ponieważ wszystkie moje uwagi nie umniejszają wartości analizowanej pracy stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji praca spełnia wszelkie kryteria stawiane rozprawom doktorskim i zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. med. Jakuba Marczaaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Zwracam się ponadto do Wysokiej Rady z wnioskiem o wyróżnienie tej pracy. Poziom tej dysertacji całkowicie na to zasługuje.



8718976 | Prof. dr hab. n. med. Ryszard Kalawski
SPECJALISTA KARDIOCHIRURG
ul. Szwajcarska 3
61-285 Poznań, tel. 61/8739283
981503288