

Dr hab. n. med. Jacek Legutko, prof. UJ
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
Instytut Kardiologii, II Klinika Kardiologii
Ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków
Tel.: 12 424 71 81, Fax: 12 424 71 84
E-mail: jacek.legutko@uj.edu.pl

Kraków, 30.04.2018 r.

Ocena rozprawy doktorskiej

Lek. Krzysztofa Myrdy

„Wpływ abciximabu na wyniki leczenia chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST powikłanego wstrząsem kardiogenym poddanych angioplastyce wieńcowej”.

W przedstawionej mi do recenzji rozprawie doktorskiej lek. Krzysztof Myrda próbuje znaleźć odpowiedź na bardzo ważne z punktu widzenia codziennej praktyki lekarskiej oraz budzące sporo kontrowersji wśród badaczy na całym świecie pytanie o wpływ zastosowania abciximabu – dożylnego inhibitora glikoproteiny (GP) IIb/IIIa na wczesne i odległe wyniki leczenia pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) powikłanym wstrząsem kardiogenym poddawanych pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI).

Zawał serca pozostaje jedną z głównych przyczyn zgonów w krajach rozwiniętych. Upowszechnienie w Polsce zabiegów pierwotnej PCI, jako podstawowej metody leczenia zawału serca doprowadziło do wybitnej poprawy uzyskiwanych wyników leczenia, ze zmniejszeniem śmiertelności wczesnej i odległej. Zastosowanie wczesnej reperfuzji mechanicznej w przebiegu STEMI doprowadziło także do zmniejszenia częstości rozpoznawania wstrząsu kardiogenego, czyli zespołu objawów hipoperfuzji tkankowej wywołanej ciężką mechaniczną niewydolnością serca, będącego główną przyczyną zgonów w tej grupie chorych. Skuteczna rewaskularyzacja tętnicy odpowiedzialnej za występowanie zawału serca (IRA) jest także jedyną obecnie dostępną metodą leczenia wstrząsu kardiogenego w przebiegu STEMI o udokumentowanym korzystnym wpływie na zmniejszenie śmiertelności wczesnej i odległej. Jednak pomimo powszechnego stosowania pierwotnej PCI śmiertelność w tej grupie chorych nadal pozostaje wysoka i nie zmienia się

istotnie na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat. Pojedyncze badania rejestrowe dokumentowały zmniejszenie śmiertelności po zastosowaniu abciximabu w trakcie pierwotnej PCI u pacjentów ze STEMI powikłanym wstrząsem kardiogenym. Najważniejsze postulowane korzyści z zastosowania abciximabu to poprawa reperfuzji mikrokrążenia i zapobieganie wczesnej reokluzji IRA z powodu zakrzepicy w stencie, jednak kosztem zwiększonego ryzyka powikłań krwotocznych. Liczne ograniczenia metodyczne wspomnianych powyżej badań nie pozwoliły do chwili obecnej na uwzględnienie zastosowania abciximabu, jako zalecanego standardu postępowania w tej grupie chorych. Dlatego w pełni uzasadnione jest dalsze prowadzenie badań klinicznych mających na celu określenie roli dożylnych inhibitorów GP IIb/IIIa podczas pierwotnej PCI w tej grupie chorych. Jednym z takich ambitnych projektów jest rozprawa doktorska lek. Krzysztofa Myrdy.

Praca ma układ formalny typowy dla rozprawy doktorskiej, obejmuje 69 stron, w tym 5 stron wstępu, 8 stron prezentujących materiał i metodykę badania, 15 stron opisujących wyniki badania, 15 stron dyskusji, jedną stronę z wnioskami pracy oraz 4 strony zawierające streszczenie pracy w języku polskim i angielskim. Autor powołuje się na 79 pozycji piśmiennictwa, trafnie dobranych względem omawianych i dyskutowanych problemów, w większości opublikowanych w ostatnich 20 latach. Na początku pracy Autor zamieścił wykaz i rozwinięcie stosowanych w pracy skrótów oraz akronimów badań klinicznych, a także wykazy tabel i rycin. W istotny sposób ułatwia to czytanie pracy. Opis materiału i metod badawczych ilustrowany jest schematem, który ma ułatwić czytelnikowi zrozumienie sposobu selekcji pacjentów do badania oraz podziału na grupy badane. Wyniki zostały przedstawione w 11 tabelach i na 4 rycinach. Praca jest starannie zredagowana z zachowaniem przez Autora poprawności formalno-językowej, stylistycznej i interpunkcyjnej. **Wyjaśnienia od Autora wymaga fakt, iż w swojej pracy nie cytuje żadnego artykułu opublikowanego w latach 2016-2017, w tym najnowszych wytycznych ESC dotyczących postępowania w STEMI z 2017 roku.**

We wstępie pracy Doktorant omówił zwięźle patomechanizm, epidemiologię i leczenie zawału serca STEMI powikłanego wstrząsem kardiogenym. Zwrócił uwagę na kluczową rolę skutecznej reperfuzji dla zmniejszenia śmiertelności w tej grupie chorych. Omówił także pokrótce patomechanizm aktywacji płytek krwi u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi oraz mechanizm przeciwplatekowego działania abciximabu. Wstęp napisany jest

w sposób logiczny i przejrzysty, a sposób w jaki Doktorant omawia wymienione zagadnienia świadczy o dobrej znajomości tematu. **Mój niedosyt budzi brak opisu potencjalnych korzystnych mechanizmów działania abciximabu, które zdaniem Autora uzasadniają jego zastosowanie w badanej populacji pacjentów oraz brak podbudowy teoretycznej dla szczególnego zainteresowania Autora subpopulacją pacjentów z cukrzycą.**

Cele pracy zostały sformułowane w sposób przejrzysty i logiczny. Głównym celem pracy była analiza wpływu terapii abciximabem na przebieg wewnątrzszpitalny i odległe wyniki leczenia chorych z zawałem serca STEMI powikłanym wstrząsem kardiogenym poddawanych pierwotnej PCI. Szczególne zainteresowanie Autora wzbudziła przy tym subpopulacja pacjentów z cukrzycą. Materiał i metodyka, a także charakterystyka kliniczna pacjentów zostały opisane w sposób wyczerpujący. Do badania włączono 341 chorych z rozpoznaniem STEMI oraz klinicznymi objawami wstrząsu kardiogenego poddawanych pierwotnej PCI w Śląskim Centrum Chorób Serca w Zabrze w latach 1998-2010. Badaną populację podzielono na dwie grupy: grupę badaną, którą stanowili chorzy leczeni abciximabem (n=76) oraz grupę kontrolną, w której abciximabu nie stosowano (n=271). Analizie poddano wybrane parametry demograficzne, laboratoryjne, angiograficzne, echokardiograficzne oraz śmiertelność w obserwacji wewnątrzszpitalnej i 12-miesięcznej. Odrębną analizę przeprowadzono dla pacjentów z cukrzycą. Analiza statystyczna została zaplanowana w sposób odpowiedni do weryfikowanej hipotezy badawczej. **Podstawowym mankamentem metodycznym pracy jest w mojej opinii pominięcie w ocenie angiograficznej ilościowego pomiaru szybkości przepływu kontrastu przez tętnicę odpowiedzialną za zawał serca (ang: corrected TIMI Frame Count – cTFC), który jest bardziej dokładny w ocenie prędkości przepływu kontrastu przez IRA, niż jakościowa (a przez to bardziej subiektywna) ocena przepływu z zastosowaniem skali TIMI.** Innym ograniczeniem metodycznym pracy jest brak oceny skuteczności reperfuzji mikrokrążenia wieńcowego w ocenie angiograficznej (MBG, TMPG) oraz elektrokardiograficznej (ocena rezolucji uniesień odcinka ST po 60-90 minutach od zabiegu). Biorąc pod uwagę stosunkowo małą liczebność badanych grup pacjentów oraz retrospektywny charakter pracy ocena skuteczności reperfuzji mikrokrążenia stanowiłaby cenne uzupełnienie oceny skuteczności klinicznej abciximabu w badanej populacji pacjentów obok przeprowadzonej przez Autora analizy śmiertelności. Ponadto w analizie nie uwzględniono częstości

występowania zakrzepicy w stencie, głównego powikłania pierwotnej PCI, któremu zapobiegać ma podanie dożylnych inhibitorów GP IIb/IIIa.

Wyniki pracy przedstawione zostały w sposób klarowny i uporządkowany. Chorzy w badanych grupach nie różnili się między sobą pod względem podstawowych parametrów demograficznych, częstości występowania czynników ryzyka miażdżycy oraz wartości analizowanych podstawowych parametrów biochemicznych. Abciximab był częściej stosowany wśród chorych z gorszym wyjściowym przepływem w IRA według skali TIMI ($p < 0,05$), z niższą frakcją wyrzutową lewej komory serca przy przyjęciu ($p < 0,05$) oraz z zawałem serca z towarzyszącym wyższym maksymalnym poziomem CK-MB ($p < 0,05$). W grupie chorych leczonych abciximabem częściej stosowano kontrapulsację wewnątrzaoortalną (IABP) ($p < 0,001$). Częstość uzyskiwania przepływu TIMI 3 po pierwotnej PCI była podobna w obydwu grupach badanych. Zastosowaniu abciximabu towarzyszył trend w kierunku większej częstości występowania powikłań krwotocznych, głównie krwawień związanych z dostępem naczyniowym oraz krwawień do przewodu pokarmowego. Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy grupami w zakresie śmiertelności wewnątrzszpitalnej i 12-miesięcznej. Podobne zależności stwierdzono w analizie porównawczej subpopulacji chorych z cukrzycą. Niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu w obserwacji 12-miesięcznej były: starszy wiek, cukrzyca, wystąpienie zawału serca ściany przedniej, przepływ w IRA po zabiegu < 3 oraz niższa frakcja wyrzutowa lewej komory.

Krytyczna analiza wyników rozprawy doktorskiej rodzi u mnie kilka pytań i wątpliwości. Autor pracy nie poddał analizie czasu od początku bólu do wykonania interwencji oraz czasu od wystąpienia objawów wstrząsu kardiogenego do wykonania interwencji. Obydwa te parametry mogą mieć istotny wpływ na potencjalne korzyści oraz ryzyko zastosowania agresywnej terapii przeciwplatekowej w tej grupie chorych. W aspekcie większego ryzyka powikłań krwotocznych w grupie chorych leczonych abciximabem w pracy brakuje mi danych na temat częstości stosowania leków z grupy inhibitorów pompy protonowej w okresie okołozabiegowym, a także stosowanych dawek heparyny niefrakcjonowanej oraz maksymalnych wartości aktywowanego czasu krzepnięcia (ACT) w trakcie zabiegu.

W dyskusji Autor omówił uzyskane wyniki badania w kontekście aktualnego piśmiennictwa światowego. Wykazał się przy tym dobrą znajomością tematu, a sposób

prowadzenia dyskusji jest systematyczny, co ułatwia jej czytanie. W odrębnym paragrafie Doktorant przeprowadził krytyczną ocenę głównych ograniczeń pracy, co w mojej opinii potwierdza dużą dojrzałość naukową. **Powinien tutaj jednak zwrócić także uwagę na zmiany standardów postępowania u chorych z zawałem serca STEMI powikłanym wstrząsem kardiogenym, które dokonały się w ostatnich latach. Dotyczy to zwłaszcza preferencji dla stosowania dostępu promieniowego w zastępstwie dostępu udowego, nowych doustnych leków przeciwplatek w zastępstwie klopidoigrelu, rutynowego stosowania stentów DES nowej generacji oraz rezygnacji z rutynowego stosowania IABP. Wszystkie te zmiany mogą mieć potencjalny wpływ na korzyści oraz ryzyko zastosowania abciximabu w omawianej grupie chorych.**

Autor sformułował 5 wniosków ze swojego badania, które w pełni odpowiadają celom pracy. **Należy jednak podkreślić, że wiarygodność poczynionych obserwacji obniża stosunkowo mała liczebność badanych grup, retrospektywny charakter przeprowadzonych analiz, czy też brak randomizacji o czym Autor powinien wspomnieć formułując swoje wnioski.**

W mojej opinii badanie będące podstawą przewodu doktorskiego lek. Krzysztofa Myrdy zostało dobrze zaplanowane i przeprowadzone. Stanowi ono istotny wkład w rozwój wiedzy na temat efektów klinicznych zastosowania abciximabu u pacjentów z zawałem serca STEMI powikłanym wstrząsem kardiogenym poddawanych pierwotnej PCI. Uzyskane wyniki potwierdzają istniejące wątpliwości co do ewentualnych korzyści z zastosowania tego leczenia oraz dokumentują zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych. Należy jednak pamiętać, iż odnoszą się one do modelu leczenia zawału serca stosowanego w latach 1998-2010, który w dużej mierze jest już nieaktualny. Byłoby niezwykle cenne, gdyby w toku swojej dalszej działalności naukowej Doktorant zweryfikował wpływ stosowania dostępu promieniowego, inhibitorów pompy protonowej, dowieńcowego bolusa abciximabu (bez dożylnego wlewu) w połączeniu z nowymi doustnymi inhibitorami P2Y₁₂ (tikagrelor, prasugrel) na potencjalne korzyści oraz ryzyko tej terapii w omawianej grupie pacjentów.

Podsumowując stwierdzam, że założenia i cele pracy doktorskiej zostały przez Autora jasno sformułowane. W rozprawie przeprowadzono w sposób właściwy analizę literatury światowej oraz aktualnego stanu wiedzy, co świadczy o doskonałej wiedzy i doświadczeniu naukowym Autora. Wnioski z pracy oraz przeglądu źródeł naukowych sformułowano

w sposób jasny i przekonujący. Autor w sposób właściwy uzasadnił przyjęte założenia, rozwiązał postawione przed sobą zagadnienia i użył do tego celu nowoczesnej i adekwatnie dobranej metody badawczej. Wykazał się także umiejętnością przekonującego przedstawienia uzyskanych przez siebie wyników: praca jest zwięzła, jasno i poprawnie zredagowana. Oceniana rozprawa doktorska spełnia wymogi określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 13 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595 z późn. zm.), w związku z czym pozwalam sobie wystąpić do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach z wnioskiem o dopuszczenie lek. Krzysztofa Myrdy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Łączę wyrazy szacunku,

Handwritten signature in blue ink that reads "Jacek Legutko". The signature is written in a cursive style with a long horizontal stroke extending to the left.

Dr hab. n. med. Jacek Legutko, prof. nadzw. UJ