

Prof. dr hab. med. Danuta Czarnecka

Kraków 02.02.2023

I Klinika Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej
oraz Nadciśnienia Tętniczego CM UJ

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza medycyny Radosława Wontora
„Wpływ zespołu kruchości na powikłania wczesne i późne w ostrych zespołach
wieńcowych”

W ostatnich latach przedmiotem rosnącego zainteresowania są badania dotyczące epidemiologii, diagnostyki i leczenia choroby niedokrwiennej serca w starszych grupach wiekowych. Podjęty przez doktoranta temat ma szczególne znaczenie w aspekcie starzenia się populacji, co nieuchronnie przekłada się na liczbę chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi. Według danych z piśmiennictwa co 3 pacjent przyjmowany do szpitala z rozpoznaniem OZW jest w wieku > 75 lat. Pomimo istotnego postępu w leczeniu choroby niedokrwiennej serca ta grupa chorych obciążona jest niekorzystnym rokowaniem. Zaproponowana przez Doktoranta problematyka badawcza tj wpływ zespołu kruchości, a także zaburzeń funkcji poznawczych i wielochorobowości na przebieg ostrego zespołu wieńcowego u pacjentów wieku podeszłym, jest niezwykle istotna wobec faktu, że pacjenci w wieku podeszłym stanowią populację podwyższonego ryzyka obciążoną gorszym rokowaniem i częściej narażoną na powikłania.

Należy podkreślić że badania zostały przeprowadzone pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Krystyny Łoboz – Grudzień, w uznanym ośrodku naukowym prowadzącym szeroko zakrojone badania naukowe jakim jest Klinika Kardiologii Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im.T.Marciniaka we Wrocławiu.

Wstęp pracy w sposób logiczny wprowadza czytelnika w zagadnienie i dostarcza jednoznacznego uzasadnienia merytorycznego dla planowanych badań. Opis zawarty we wstępie dowodzi rzetelnej znajomości przez Autora zarówno zagadnień klinicznych jak i kompleksowej problematyki leczenia ostrych zespołów wieńcowych w starszym przedziale wiekowym. Pracę rozpoczyna obszernie wprowadzenie w którym autor przedstawia

epidemiologię, odrębności i postępowanie w ostrych zespołach wieńcowych w podeszłym wieku oraz stratyfikację ryzyka ostrych zespołów wieńcowych. Podsumowuje też obowiązujące wskazania Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, akcentując za autorami wytycznych zasadność pogłębionej oceny m.in. ryzyka związanego z niedokrwieniem, powikłaniami krwotocznymi, oczekiwanym czasem przeżycia oraz oceną geriatryczną, w celu właściwego wyboru terapii. Z dużym znanstwem opisuje zespoły geriatryczne szczególnie zespół kruchości, zaburzenia funkcji poznawczych i współwystępowanie zespołu kruchości i zaburzeń funkcji poznawczych czyli „Cognitive Frailty” oraz wielochorobowość u osób starszych.

Lekarz Radosław Wontor jako główne cele badania będącego przedmiotem pracy doktorskiej założył próbę odpowiedzi na pytania:

- o wpływ zespołu kruchości w grupie pacjentów w wieku podeszłym (≥ 65 r.ż.) z ostrym zespołem wieńcowym na powikłania wczesne (wewnątrzszpitalne) i późne (w obserwacji 6-miesięcznej) oraz na śmiertelność 6-miesięczną
- o znaczenie wielochorobowości, zaburzeń funkcji poznawczych, oraz znaczenie współwystępowania zespołu kruchości i zaburzeń funkcji poznawczych „Cognitive Frailty” w badanej grupie
- o wpływ połączenia powszechnie używanej skali GRACE 2.0 z oceną geriatryczną na moc predykcyjną w przewidywaniu zgonu w obserwacji 6-miesięcznej.

Uzasadnieniem podjęcia projektu są nieliczne badania dotyczące tak sformułowanego problemu oraz przekonanie że rutynowa wielowymiarowa ocena geriatryczna może przynieść dodatkowe korzyści związane z możliwością wyodrębnienia subpopulacji najwyższego ryzyka powikłań lub subpopulacji, w której stosowanie agresywnego leczenia nie przełoży się na oczekiwane efekty.

Material i metody badawcze

Badanie miało charakter, nierandomizowanej analizy pacjentów.

Autor pracy przeanalizował 196 pacjentów w wieku podeszłym od 65 do 97 lat, średnia wieku 74,4 lata z rozpoznaniem głównym ostrego zespołu wieńcowego (odpowiednio 98 osób ze STEMI i 98 z NSTEMI-ACS) co wydaje się być w tym przypadku grupą reprezentatywną.

W oparciu o dane zaczerpnięte z dokumentacji medycznej uzyskał informacje o wystąpieniu powikłań wewnątrzszpitalnych, do których zaliczył: krwawienie duże wg skali

TIMI, komorowe zaburzenia rytmu - sVT i nsVT, zaburzenia rytmu i przewodzenia wymagające stymulacji, nagłe zatrzymanie krążenia, wczesną zakrzepicę w stencie, ostrą niewydolność serca – Killip-Kimball III-IV, udar mózgu, wydłużoną hospitalizację > 8 dni i zgon wewnątrzszpitalny.

Późne powikłania (po 6 miesiącach) , zdefiniował jako wystąpienie ponownego ostrego zespołu wieńcowego, ponownej rewaskularyzacji, udaru mózgu lub zgonu uzyskując informację o ich wystąpieniu telefonicznie.

Ryzyko śmiertelności 6 - miesięcznej zostało obliczone wg skali GRACE 2.0.

W trakcie hospitalizacji doktorant przeprowadził ocenę zespołu kruchości przy zastosowaniu polskiej adaptacji kwestionariusza Tilburg , (TFI), ocenę zaburzeń funkcji poznawczych za pomocą Kwestionariusza Krótkiej Skali Oceny Stanu Psychicznego MMSE (ang. The Mini-Mental State Examination) oraz ocenę wielochorobowości wg skali CAD specific index. Pacjentów, u których współwystępowały zespół kruchości (TFI > 4) i zaburzenia funkcji poznawczych (MMSE < 27) zaliczono do grupy „Cognitive Frailty”.

Protokół badania uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu STATISTICA v. 12 (TIBCO Software Inc.) i arkusza kalkulacyjnego EXCEL (Microsoft).

Wyniki

Wyniki są przedstawione w sposób przejrzysty, poparte ilustracją w tabelach i na rycinach z uwzględnieniem różnic istotnych statystycznie.

W badanej grupie u 90,8% pacjentów podjęto strategię inwazyjną.

Zespół kruchości stwierdzono u 70% chorych ze średnią punktacją w skali TFI 6,7 punkta, w tym łagodny u 42,3%, a umiarkowany lub ciężki u 27,6%. W podobnym odsetku rozpoznano zaburzenia funkcji poznawczych, a index wielochorobowości wyniósł 2,1 +-1,9.

Zwraca uwagę że pacjenci z rozpoznany zespół kruchości podobnie jak pacjenci z zaburzeniami funkcji poznawczych, czy pacjenci u których stwierdzono współwystępowanie zespołu kruchości i zaburzeń funkcji poznawczych („cognitive frailty”) byli istotnie starsi, i częściej występowało u nich nadciśnienie tętnicze .

Szczególnie interesująca jest analiza występowania powikłań wczesnych i późnych w badanej grupie i stwierdzenie, że predyktorami rozwoju powikłań wewnątrzszpitalnych w analizie jednoczynnikowej są :obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory < 38%, wynik w skali TFI > 5 pkt., wynik w skali MMSE < 22 pkt. oraz „Cognitive Frailty” , a w

wieloczynnikowej analizie wariancji wynik w skali TFI > 5 pkt., w skali MMSE < 22 pkt. oraz wielkość frakcji wyrzutowej lewej komory <38% okazały się być niezależnymi predyktorami wystąpienia powikłań wczesnych.

Ciekawe są również wyniki analizy występowania późnych powikłań sercowo – naczyniowych oraz śmiertelności w obserwacji 6 – miesięcznej wskazujące , że uzyskanie powyżej 9 punktów w skali TFI (co świadczy o umiarkowanym lub ciężkim zespole kruchości) wiąże się u 20% pacjentów z wystąpieniem powikłań, a uzyskanie więcej niż 8 punktów w skali TFI z wystąpieniem zgonu u 17,5% chorych w obserwacji 6-miesięcznej.

Doktorant wykazał ,że późne powikłania sercowo – naczyniowe występowały częściej w grupie pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych, a różnica była istotna statystycznie. Nie stwierdził natomiast wpływu zaburzeń funkcji poznawczych na śmiertelność 6 – miesięczną. Jednakże uzyskanie mniej niż 24 punkty w skali MMSE wiązało się z wystąpieniem zgonu w obserwacji półrocznej u 17,3 % chorych z taką punktacją . „Cognitive Frailty” prawie pięciokrotnie zwiększała ryzyko wystąpienia późnych powikłań sercowo –naczyniowych, pozostając bez wpływu na śmiertelność 6 – miesięczną.

Cennym uzupełnieniem analizy jest wykazanie przez Doktoranta dodatknej korelacji między nasileniem zespołu kruchości, a ryzykiem zgonu w ciągu 6 miesięcy szacowanym wg skali GRACE. Doktorant wykazał że przyrost zespołu kruchości o 1 pkt. w skali TFI wiąże się ze zwiększeniem o 4,5 pkt. wyniku w skali GRACE 2.0. Podobną korelację zaobserwował między nasileniem zaburzenia funkcji poznawczych, a ryzykiem zgonu w ciągu 6 miesięcy wg skali GRACE 2.0.

Dyskusja

W tym rozdziale autor wykazał się dużą znajomością tematu, omawia poszczególne parametry które analizował w kontekście danych z piśmiennictwa. Krytyczna analiza przytoczonej literatury oraz uzyskanych wyników świadczą o umiejętności dojrzałego korzystania z piśmiennictwa. Cytowane pozycje są adekwatne do poruszanego tematu. Całość dyskusji dowodzi nie tylko doświadczenia klinicznego Autora, ale również pełnego zrozumienia tematu i kompetentnej interpretacji zjawisk leżących u jej podłoża.

Uzyskane wyniki pozwoliły doktorantowi na wyciągnięcie najważniejszych wniosków będących odpowiedzią na postawione w celu pracy pytania,:

- Ustalono że cechy zespołu geriatrycznego takie jak zespół kruchości i zaburzenia funkcji poznawczych wpływają na powikłania wczesne i późne u pacjentów w wieku

podeszłym z ostrym zespołem wieńcowym, a ich współwystępowanie określane mianem „Cognitive Frailty” pozwala na identyfikację chorych największego ryzyka powikłań wczesnych jak i późnych. Nie obserwowano związku pomiędzy wielochorobowością i jej stopniem nasilenia, a częstością występowania powikłań wczesnych i późnych w obserwacji półroczej

- Wprawdzie nie wykazano związku między obecnością zespołu kruchości, zaburzeń funkcji poznawczych, Cognitive Frailty” oraz wielochorobowością a śmiertelnością w obserwacji 6 – miesięcznej, jednak współistnienie nasilonych zaburzeń zespołu kruchości (TFI>8) i zaburzeń funkcji poznawczych (MMSE<24) pozwoliło na identyfikację chorych najwyższego ryzyka.
- Stwierdzono, że dołączenie oceny zespołu kruchości (wg kwestionariusza TFI) do skali GRACE podnosi jej wartość prognostyczną dla śmiertelności 6 – miesięcznej. Podobną korelację zaobserwowano między nasileniem zaburzeń funkcji poznawczych, a ryzykiem zgonu w ciągu 6 miesięcy wg skali GRACE 2.0.

Wnioski są logicznie wyprowadzone z całości wyводу i udokumentowane zaprezentowanymi wynikami oraz stanowią niezwykle interesujący substrat do dalszych rozważań i analiz.

Przedstawione piśmiennictwo zawiera liczne i adekwatnie dobrane publikacje, co potwierdza znajomość aktualnej literatury tematu poruszanego w rozprawie.

Oceniana praca charakteryzuje się typowym układem strukturalnym dla dysertacji doktorskiej. Liczy 166 stron tekstu bogato ilustrowanego przez 39 tabel, a dopełnieniem graficznym prezentacji wyników są 32 ryciny. Obszerna lista piśmiennictwa obejmuje 169 pozycji głównie z ostatnich 10 lat.

Rozprawa napisana jest jasno, pod względem redakcyjnym nie budzi zastrzeżeń.

Jedynie z obowiązku recenzenta muszę wspomnieć o ograniczeniu pracy, podkreślanym również przez Autora, a mianowicie relatywnie małej populacji badanej jedynie rasy kaukaskiej oraz prowadzenie badania w jednym ośrodku.

Podsumowanie

Zaprezentowana do oceny praca doktorska lek. med. Radosława Wontora stanowi w pełni oryginalne oraz merytorycznie wartościowe dokonanie Doktoranta i świadczy o

odpowiednim opanowaniu warsztatu pracy naukowej jak i umiejętności wyboru jej odpowiedniej tematyki. Rozprawa wykazuje rozległą wiedzę Doktoranta w podejmowanym temacie, a uzyskane wyniki stanowią wartościową analizę zarówno w aspekcie poznawczym jak i późniejszych implikacji praktycznych.

Stwierdzam, że rozprawa lek. med. Radosława Wontora spełnia warunki stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych określone w art. 13 ustawy 1 z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr.65,poz.595,z póź.zm.).

W związku z powyższym zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu z wnioskiem o dopuszczenie jej Autora do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

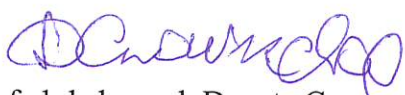
Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie rozprawy. Wniosek o wyróżnienie motywuję wysoką jakością przeprowadzonych badań naukowych, co wskazuje na biegłe opanowanie przez doktoranta warsztatu pracy naukowej. Ponadto, jest to pierwsza praca która ocenia wpływ współwystępowania zespołu kruchości i zaburzeń funkcji poznawczych („Cognitive Frailty”) na powikłania wczesne i późne u chorych z ostrym zespołem wieńcowym.

Jej zaletą jest również odniesienie wartości prognostycznych ocenianych skal (TFI, MMSE,CAD specific index) do powszechnie stosowanej skali GRACE 2.0.

Wyniki pracy stanowią wartościową analizę zarówno w aspekcie poznawczym jak i późniejszych implikacji praktycznych.

Pragnę jeszcze raz podkreślić, że przedstawioną do recenzji rozprawę uważam za znakomitą pracę doktorską.

Kraków, dnia 02.02.2023 2013


Prof. dr hab. med. Danuta Czarna