

Akceptacja
Legutko

Prof. dr hab. n. med. Jacek Legutko
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
Klinika Kardiologii Interwencyjnej
Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II
ul. Prądnicka 80, 31-202 Kraków
tel.: 12 614 35 01, fax: 12 614 30 47
email: jacek.legutko@uj.edu.pl

Kraków, 23 sierpnia 2024 r.

Ocena rozprawy doktorskiej

lek. Aleksandry Kolarczyk-Haczyk

**„Wyniki leczenia chorych po zawale mięśnia sercowego objętych programem
Koordynowanej Opieki Specjalistycznej (KOS-zawał) w obserwacji długoterminowej”.**

W przedstawionej mi do recenzji rozprawie doktorskiej lek. Aleksandra Kolarczyk-Haczyk przeanalizowała wyniki 3-letniej obserwacji pacjentów po zawale mięśnia sercowego biorących udział w Programie Koordynowanej Opieki Specjalistycznej (KOS-zawał).

Zawał serca pozostaje jedną z głównych przyczyn zgonów w krajach rozwiniętych. Upowszechnienie w ostatnich dwudziestu latach diagnostyki i leczenia interwencyjnego ostrych zespołów wieńcowych obniżyło śmiertelność szpitalną w zawale serca do poziomu poniżej 10%. Niestety, w ciągu pierwszego roku po wypisie ze szpitala umiera kolejne 10% pacjentów a przyczyną większości tych zgonów są ponowne incydenty sercowo-naczyniowe (ang: Major Adverse Cardiovascular Events - MACE). Dlatego równie ważne jak pierwotna angioplastyka tętnicy odpowiedzialnej za zawał serca jest zapewnienie chorym pełnego dostępu do wszystkich skutecznych metod prewencji wtórnej ponownych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dotyczy to: 1) - zapewnienia kompletnej rewaskularyzacji serca w chorobie wielonaczyniowej poprzez interwencję przezskórną (PCI), kardiochirurgiczną (CABG) lub rewaskularyzacją hybrydową (PCI i CABG) (najlepiej jeszcze przed wypisem ze szpitala, jednak nie później, niż do 30-45 dni od wystąpienia zawału), przeprowadzenia kompleksowej rehabilitacji kardiologicznej (najwcześniej jak się da po wypisie pacjenta ze szpitala lub po ukończeniu rewaskularyzacji), 2) - implantacji kardiowertera-defibrylatora (ICD) lub kardiostymulatora resynchronizującego z funkcją defibrylacji (CRT-D) u chorych z frakcją

M

wyrzutową lewej komory serca $\leq 35\%$ ocenianą około 40 dni po zawale oraz 3) - optymalizacji kontroli czynników ryzyka miażdżycy i leczenia farmakologicznego w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Wyniki krajowych i międzynarodowych rejestrów wskazują, iż w ramach rutynowej opieki medycznej nad pacjentem po zawale serca wielu chorych nie jest poddawanych wyżej wymienionym procedurom medycznym lub otrzymuje je bardzo późno. Z tego powodu grupa ekspertów PTK we współpracy z Ministerstwem Zdrowia, AOTMiT oraz NFZ opracowała i wdrożyła do codziennej praktyki Program Koordynowanej Opieki Specjalistycznej KOS-zawał. Celem tego programu jest optymalizacja leczenia chorych po zawale serca poprzez zastosowanie wszystkich wymienionych powyżej terapii w czasie zalecanym przez wytyczne. Opublikowane dotychczas wyniki rocznej obserwacji chorych po zawale serca leczonych w ramach KOS-zawał wskazują na skuteczność takiego postępowania, ze zmniejszonymu ryzyka zgonu, zawału serca, udaru mózgu oraz ponownych zabiegów rewaskularyzacji w porównaniu do chorych leczonych poza programem KOS-zawał. Brakuje natomiast dowodów na to, że korzyści z optymalizacji leczenia w ramach KOS-zawał obserwowane po 12-tu miesiącach od zawału serca utrzymują się także w kolejnych latach po zakończeniu udziału pacjenta w programie. Biorąc powyższe fakty pod uwagę należy uznać, że podjęcie badania leżącego u podstaw rozprawy doktorskiej lek. Aleksandry Kolarczyk-Haczyk było w pełni uzasadnione, dotyczy bardzo ważnego problemu optymalizacji leczenia chorych po zawale serca, a uzyskane wyniki mogą mieć duże znaczenie dla dalszej optymalizacji leczenia pacjentów po zawale serca w Polsce.

Praca ma układ formalny typowy dla rozprawy doktorskiej, obejmuje 82 strony, w tym 4 strony zawierające streszczenia pracy w języku polskim i angielskim 8 stron wstępu, 2 strony opisujące założenia i cele pracy, 8 stron prezentujących materiał i metodykę badania, 31 stron z wynikami badania, 10 stron dyskusji, 1 stronę z wnioskami z badania, 7 stron z cytowanym piśmiennictwem, oraz 1 stronę z informacją o zgodzie komisji bioetycznej na realizację badania. Autorka powołuje się na 73 pozycje piśmiennictwa, trafnie dobrane względem omawianych i dyskutowanych problemów, w zdecydowanej większości opublikowane w ostatnich 10 latach i uwzględniające dorobek innych polskich ośrodków zajmujących się poruszaną w rozprawie tematyką. Na początku rozprawy Autorka zamieściła wykaz tabel, rycin i skrótów, co w istotny sposób ułatwia czytelnikowi studiowanie pracy. **W mojej opinii rozprawa doktorska jest starannie zredagowana, napisana jasnym**

i przejrzystym językiem, z zachowaniem przez Autorkę poprawności formalno-językowej, stylistycznej i interpunkcyjnej. Autorka nie uniknęła wprowadzenia drobnych błędów językowych (np. na str. 16: angielskie słowo „screening” zamiast polskiego tłumaczenia „badanie przesiewowe”, na str. str. 74: „kosztoefektywność” zamiast „efektywność kosztową”), jednak nie obniżają one wartości merytorycznej recenzowanej pracy.

We wstępie Doktorantka przedstawiła podstawowe informacje na temat epidemiologii choroby niedokrwiennej serca i ostrych zespołów wieńcowych oraz aktualne zasady i cele terapeutyczne dla prewencji wtórnej po zawale serca. Podkreśliła korzyści wynikające z uczestnictwa pacjenta w programie kompleksowej rehabilitacji kardiologicznej, uzyskania kompletnej rewaskularyzacji serca, implantacji urządzeń wszczepialnych (ICD, CRT-D) u pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory serca $\leq 35\%$ oraz optymalizacji leczenia farmakologicznego i kontroli podstawowych czynników ryzyka miażdżycy w ramach 12-miesięcznej ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Na zakończenie wstępu omówiła także założenia, cele oraz organizację Programu Koordynowanej Opieki Specjalistycznej KOS-zawał. **Wstęp napisany jest w sposób logiczny, systematyczny i przejrzysty, a sposób omawiania poruszanych w nim zagadnień świadczy o dobrej znajomości tematu.**

Hipotezy badawcze i cele pracy zostały sformułowane w sposób jasny i logiczny. Głównym celem pracy było porównanie wyników 3-letniej obserwacji odległej chorych po zawale serca, którzy w ciągu pierwszych 12-miesięcy po zawali objęci byli opieką w ramach programu KOS-zawał w stosunku do pacjentów w grupie kontrolnej, którzy nie byli objęci opieką koordynowaną.

Materiał i metodyka omówione zostały w sposób przejrzysty, wyczerpujący i zrozumiały dla czytelnika niezajmującego się na co dzień kardiologią. Było to wieloośrodkowe obserwacyjne badanie retrospektywne, które objęło 2084 pacjentów hospitalizowanych w czterech ośrodkach kardiologii inwazyjnej Polsko-Amerykańskich Klinik Serca w województwie śląskim od listopada 2017 roku do listopada 2018 roku. Pacjentów podzielono na 2 grupy. Grupę 1 (KOS-zawał; n=963) stanowili chorzy, którzy ukończyli 12-miesięczne leczenie w ramach programu KOS-zawał. Grupę 2 (kontrolną; n=1009) stanowili pacjenci, którzy nie zostali włączeni do programu KOS-zawał i leczeni byli w ramach standardowej opieki niekoordynowanej. W 3-letniej obserwacji analizowano poważne niepożądane zdarzenia sercowe i mózgowo-naczyniowe (MACCE), w tym zgon, zawał mięśnia

sercowego, udar i ponowną rewaskularyzację. Dodatkowo oceniono ponowną hospitalizację z powodu niewydolności serca. Ze względu na nierandomizowany charakter badania, w celu skorygowania różnic danych wyjściowych pacjentów pomiędzy badanymi grupami zastosowano model łączenia według prawdopodobieństwa (propensity score matching, PSM) z wykorzystaniem modelu regresji logistycznej. W mojej ocenie badanie leżące u podstaw rozprawy doktorskiej lek. Aleksandry Kolarczyk-Haczyk zostało starannie zaplanowane, a zastosowana metodyka badawcza pozwoliła na uzyskanie wiarygodnych wyników oraz wniosków. Wyjaśnienia od Autorki pracy wymagają moim zdaniem dwie kwestie. Po pierwsze, w modelu łączenia par według prawdopodobieństwa uwzględniła uzyskanie kompletnej rewaskularyzacji, podczas gdy jest to jeden z elementów leczenia objętych programem KOS-zawał i nie powinien być moim zdaniem zaliczany do charakterystyki wyjściowej poszczególnych grup. Po drugie, w pracy brakuje mi informacji na temat średnich czasów od wypisu ze szpitala do uzyskania pełnej rewaskularyzacji, rozpoczęcia rehabilitacji, pierwszej wizyty w specjalistycznej poradni kardiologicznej oraz wszczepienia ICD/CRT-D. Jedną z przyczyn wprowadzenia programu KOS-zawał było zbyt długie oczekiwanie pacjentów po zawale serca na te procedury medyczne, więc informacja na temat ewentualnej poprawy opieki w tym zakresie dzięki uczestnictwu pacjenta w programie byłaby niezwykle cenna.

Wyniki pracy przedstawione zostały w sposób systematyczny, uporządkowany i przejrzysty w formie 6 tabel i 11 rycin uzupełnionych o szczegółowe opisy w tekście. Pacjenci w grupie KOS-zawał byli młodsi (65 lat [IQR 58-72] vs. 68 lat [IQR 61-77]; $p < 0,001$), z większym odsetkiem mężczyzn (70% vs. 62,9%; $p < 0,001$) oraz częściej po zawale serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) (44,6% vs. 36,2%; $p < 0,001$). Pacjenci z grupy kontrolnej mieli więcej chorób współistniejących, częściej byli przyjmowani z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) (63,8% vs. 55,4%; $p < 0,001$), częściej prezentowali ostrą niewydolnością serca (5,1% vs. 2,7%; $p = 0,007$) oraz wielonaczyniową chorobę wieńcową (68,1% vs. 62,4%; $p = 0,007$). W analizie PSM w grupie KOS-zawał stwierdzono istotną statystycznie redukcję ryzyka MACCE o 25% (HR: 0,71; 95% CI: 0,55-0,91; $p = 0,008$), śmiertelności całkowitej o 38% (HR: 0,60; 95% CI: 0,41-0,87; $p = 0,008$), powtórnej rewaskularyzacji serca o 29% (HR: 0,69; 95% CI: 0,48-0,99; $p = 0,044$) i ponownej hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 28% (HR: 0,70; 95% CI: 0,49-1,0; $p = 0,0496$). Uzyskane

wyniki potwierdzają zasadność wprowadzania modelu koordynowanej opieki specjalistycznej dla pacjentów po zawale serca oraz wskazują na pilną potrzebę objęcia taką opieką wszystkich chorych leczonych z powodu zawału serca w Polsce. Wartościowym uzupełnieniem analizy bilansu rocznego pacjentów leczonych w ramach programu KOS-zawał w Dąbrowie Górniczej byłoby podanie przyczyn z powodu których 21% pacjentów nie ukończyło pełnego udziału w programie (12-miesiący) oraz podanie procentu pacjentów którzy uzyskali optymalną kontrolą poszczególnych najważniejszych czynników ryzyka miażdżycy.

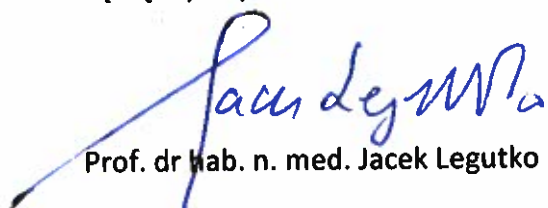
W dyskusji Autorka omówiła uzyskane wyniki badania w kontekście aktualnego piśmiennictwa światowego. Wykazała się przy tym doskonałą znajomością i wycuciem tematu, a sposób prowadzenia dyskusji jest systematyczny, co ułatwia jej czytanie.

Wnioski z przeprowadzonego badania sformułowane zostały w sposób jasny i przejrzysty, w pełni odpowiadają celom pracy oraz hipotezom badawczym. Najważniejszym z nich jest stwierdzenie, iż korzyści z uczestnictwa pacjentów po zawale serca w programie opieki koordynowanej przez pierwsze 12-miesiący po wypisie ze szpitala utrzymują się także w obserwacji 3-letniej, pomimo zakończenia udziału pacjentów w programie. Największe korzyści odnoszą przy tym pacjenci obarczeni wyjściowo największym ryzykiem ponownych incydentów sercowo-naczyniowych (z zawałem STEMI, wiekiem <65 lat, z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory oraz z migotaniem przedsionków). Nie jest natomiast uprawniony wniosek czwarty, dotyczący efektywności kosztowej i moim zdaniem powinien być usunięty. Tego typu analiza nie była celem tej pracy, ani nie została też przeprowadzona.

Podsumowując stwierdzam, że założenia i cele pracy oraz hipotezy badawcze leżące u podstaw rozprawy doktorskiej lek. Aleksandry Kolarczyk-Haczyk zostały jasno sformułowane. Badanie zostało dobrze zaplanowane i przeprowadzone z wykorzystaniem adekwatnych narzędzi diagnostycznych i testów statystycznych. W rozprawie przeprowadzono w sposób właściwy analizę literatury światowej oraz aktualnego stanu wiedzy, co świadczy o dobrym przygotowaniu merytorycznym Autorki. Wnioski z pracy oraz przegląd źródeł naukowych sformułowano w sposób jasny i przekonujący. Autorka w sposób właściwy rozwiązała postawione przed sobą cele badawcze i użyła do tego celu adekwatnych metod badawczych.

Oceniana rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (t.j. Dz. U. z 2017 r., poz. 1789), w związku z czym pozwalam sobie wystąpić do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o dopuszczenie lek. Aleksandry Kolarczyk-Haczyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Łączę wyrazy szacunku,



Prof. dr hab. n. med. Jacek Legutko