Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski
I Katedra i Klinika Kardiologii
WUM
Banacha 1a, 02-097 Warszawa

Warszawa, dnia 09.01.2020 r.

Recenzja pracy na stopień doktora nauk medycznych **lek. Romana Marcina Wojdyły pt. „Skuteczność manualnej trombektomii aspiracyjnej w wybranych sytuacjach angiograficznych oraz w podgrupach pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST"**

Przed ponad 10 laty trombektomia aspiracyjna została wprowadzona jako leczenie wspomagające pierwotną angioplastykę wieńcową (PCI) u chorych ze świeżym zawale serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI). Biorąc pod uwagę patofizjologiczne znaczenie zakrzepicy i dystalnej embolizacji w uszkodzeniu mięśnia sercowego w STEMI wydawało się, że aspiracja skrzepliny jest najlepszym sposobem poprawy perfuzji na poziomie tętnic nasierdziowych. Wyniki dużych badań klinicznych z randomizacją nie wykazały jednak korzystnego wpływu strategii rutynowej aspiracji skrzepliny w STEMI. W efekcie w ciągu dekady miejsce aspiracji skrzepliny w leczeniu inwazyjnym STEMI spadło z klasy zaleceń **IIa** Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do klasy **III**. Wprawdzie obecnie rutynowa aspiracja skrzepliny nie jest zalecana, to nadal można ją rozważać w przypadkach dużego nasilenia materiału zatorowego po otwarciu naczynia prowadnikiem lub balonem. Wskazane są dalsze badania w podgrupie pacjentów ze STEMI z zastosowaniem udoskonalonych metod aspiracji skrzepliny. Dlatego też wybór tematu rozprawy doktorskiej uważam za właściwy i istotny klinicznie.

Rozprawa doktorska lek. Romana Wojdyły przygotowana jest zgodnie z wymogami stawianymi tego rodzaju pracom. Liczy 118 stron. Układ pracy jest typowy. W rozprawie doktorskiej zamieszczono 18 tabel i 3 ryciny. Właściwie

dobrane piśmiennictwo ułożone w kolejności cytowania liczy 59 pozycji. Praca pod względem redakcyjnym i stylistycznym nie budzi zastrzeżeń.

W rozbudowanym wstępie (33 strony) Doktorant omówił aktualny stan wiedzy na temat epidemiologii, patofizjologii i leczenia STEMI, ze szczególnym uwzględnieniem miejsca trombektomii. Na uznanie zasługuje przytoczenie przez Doktoranta pierwszego opisu w piśmiennictwie polskim z 1887 roku przyżyciowo rozpoznanej skrzepliny w tętnicy wieńcowej przez prof. Edwarda Korczyńskiego, wybitnego internisty, kardiologa oraz kierownika Katedry Chorób Wewnętrznych i Rektora Uniwersytetu Jagiellońskiego. Na zakończenie wstępu Doktorant przedstawił ograniczenia dotychczasowych badań poświęconych trombektomii aspiracyjnej oraz perspektywy na przyszłość. Wydaje się, że treści te w większości powinny znaleźć się w dyskusji rozprawy.

Doktorant postawił przed sobą 3 niezwykle ambitne cele badawcze: (1) ocena skuteczności i bezpieczeństwa manualnej trombektomii aspiracyjnej poprzedzonej predylatacją w porównaniu do trombektomii bez predylatacji balonowej; (2) ocena skuteczności i bezpieczeństwa manualnej trombektomii aspiracyjnej w zależności od wyjściowych parametrów angiograficznych tętnicy dozawałowej; (3) wyselekcjonowanie podgrup chorych odnoszących największą korzyść z zastosowania trombektomii przy jednoczesnym zachowaniu bezpieczeństwa zabiegu.

Grupę badaną stanowiło 100 pacjentów ze STEMI, leczonych pierwotną PCI, u których wykonano trombektomię aspiracyjną z predylatacją lub bez predylatacji cewnikiem balonowym, a następnie implantowano do tętnicy wieńcowej stent (okres randomizacji: 2005 – 2007 rok). Opisywane w pracy doktorskiej dane są subanalizą jednej z grup randomizacyjnych badania PIHRATE (*Polish-Italian-Hungarian RAndomized ThrombEctomy Trial*) opublikowanego w American Heart Journal w 2010 roku (ClinicalTrials.gov NCT00377650). Główną częścią analizy było porównanie wszystkich punktów końcowych z badania PHIRATE w dwóch grupach pacjentów: trombektomii poprzedzonej predylatacją cewnikiem balonowym oraz trombektomii z bezpośrednim stentowaniem. Zwraca uwagę, że w metodyce oryginalnej pracy PIHRATE podano, że predylatację wykonywano nie przed, ale po trombektomii w przypadku przepływu TIMI 0 lub 1 kiedy bezpośrednie stentowanie było niemożliwe. Różnica ta wymaga wyjaśnienia przez Doktoranta. W pracy przeanalizowano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania trombektomii w

zależności od: stopnia niewydolności serca wg skali Killipa-Kimballa (1 vs 2 i 3), cukrzycy w wywiadzie, tętnicy dozawałowej (LAD vs Cx vs RCA), obecności choroby wielonaczyniowej, czasu od początku bólu do PCI, płci, wieku oraz parametrów angiograficznych tętnicy dozawałowej (IRA) (wymiar referencyjny tętnicy, segment oraz obecność i wielkość skrzepliny).

W rozprawie przyjęto takie same punkty końcowe oceny skuteczności i bezpieczeństwa jak w publikacji oryginalnej. Pierwszorzędowym punktem końcowym w zakresie skuteczności była rezolucja odcinka ST w zapisie EKG ≥70% w 60 minucie po PCI. Ponadto analizowano wiele dodatkowych drugorzędowych punktów końcowych. Bezpieczeństwo oceniano na podstawie występowania powikłań angiograficznych. Przedstawiony opis planowanych metod analizy statystycznej nie budzi istotnych zastrzeżeń.

Uzyskane wyniki Doktorant przedstawił dla całej grupy pacjentów poddanych trombektomii z PCI, a następnie dla grupy z trombektomią i predylatacją w porównaniu do grupy z samą trombektomią. Wyniki wskazują, że istnieją podgrupy pacjentów, którzy odnoszą większą korzyść po zabiegu pierwotnej PCI w STEMI z użyciem manualnej trombektomii aspiracyjnej. Wyniki kliniczne pacjentów leczonych z wykorzystaniem trombektomii były korzystniejsze w grupie pacjentów młodszych i bez cukrzycy. Lepsze rokowanie mieli natomiast pacjenci stabilni hemodynamicznie bez objawów zastoju w krążeniu płucnym. Wykazano, że kategoria „thrombus grade 5" jest niezależnym predyktorem dla uzyskania po zabiegu przepływu wieńcowego TIMI 3, a płeć męska dla MBG 3 po PCI z zastosowaniem trombektomii aspiracyjnej. Powikłania po zabiegu w tym przejściowy zespół „no-reflow" i konieczność użycia inhibitorów GP IIb/IIIa częściej obserwowano w grupie trombektomii z predylatacją. Dodatkowo odnotowano trend dla częstszej dyssekcji typu A i nawrotu niedokrwienia >24 godzin od PCI w tej grupie pacjentów. Ponowna rewaskularyzacja, głównie w zakresie IRA występowała częściej w grupie z predylatacją balonową. Należy zgodzić się ze stwierdzeniem Doktoranta, że gorszy efekt okołozabiegowy i wyniki kliniczne u pacjentów, u których wykonano trombektomię i predylatację mogą być związane z wyjściowo większym obciążeniem skrzepliną i tym samym cięższym stanem klinicznym pacjentów. Powyższe wyniki podtrzymują dotychczasowy stan wiedzy skłaniając się do wykorzystania trombektomii w wybranych sytuacjach klinicznych.

Praca ma szereg istotnych ograniczeń, które zostały szczegółowo przedstawione w rozprawie, co świadczy o krytycznym podejściu badawczym Doktoranta. Do najważniejszych należy mała grupa pacjentów włączonych do badania. Badanie było subanalizą badania randomizowanego PIHRATE z 2010 roku, a więc sprzed ponad 10 lat (okres rekrutacji w latach 2005-2007). Spośród włączonych pacjentów 1/3 pacjentów nie miała dowodów na obecność skrzepliny w tętnicy dozawałowej. Ponadto w tym okresie używano tylko jednego urządzenia do trombektomii aspiracyjnej i dysponowano nowoczesnymi lekami przeciwpłytkowymi.

Pomimo, że Doktorant zastrzega, że zastosowane w metodyce rozprawy doktorskiej modele regresji zostały wyliczone dla każdego punktu końcowego, to nie znalazłem ich w wynikach pracy (podobnie jak analizy wieloczynnikowej). W pracy nie ma rozdziału dyskusja, którego należy szukać w rozbudowanym wstępie i w podrozdziale omówienia wyników.

Pomimo przedstawionych zastrzeżeń uważam, rozprawa doktorska lek. Romana Marcina Wojdyły jest interesująca i wartościowa. Dlatego też wnioskuję o dopuszczenie przez Radę Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego lek. Romana Marcina Wojdyły do dalszych etapów przewodu doktorskiego

Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski