

Załącznik 2

Dr n. med. biol. med. Michał Michalak
Katedra i Zakład Informatyki i Statystyki
Wydział Lekarski II
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Rokietnicka 7 60-806 Poznań

AUTOREFERAT

dotyczący działalności naukowo-badawczej

Poznań, 2019



1. Imię i nazwisko: Michał Michalak**2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe**

- Magister matematyki stosowanej, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Matematyki i Informatyki, 2001 r.
 - tytuł pracy magisterskiej: „Intensywność uszkodzeń jako proces losowy”
 - promotor: prof. dr hab. Dobiesław Bobrowski.
- Doktor nauk medycznych w zakresie biologii medycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 2007 r.
 - tytuł rozprawy doktorskiej: „Ocena i zastosowanie modelu cosinorowego do analizy zmienności rytmu dobowego ciśnienia tętniczego krwi u kobiet w ciąży”
 - promotor: prof. dr hab. n. med. Jerzy A. Moczko.

3. Przebieg pracy zawodowej

- 2001 – 2007 asystent, Katedra i Zakład Informatyki i Statystyki, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.
- 2007 – 2013 asystent z doktoratem, Katedra i Zakład Informatyki i Statystyki, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.
- 2013 – obecnie adiunkt, Katedra i Zakład Informatyki i Statystyki, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

4. Działalność naukowo-badawcza**4.1. Wskazanie osiągnięcia, o którym mowa w art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2017 r. poz. 1789)**

Osiągnięciem, będącym podstawą do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego, jest monografia pod tytułem:

„Zastosowanie modeli zdarzeń wielokrotnych do oceny ryzyka wystąpienia kolejnych zabiegów angioplastyki wieńcowej lub zgonu u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca”

4.2. Omówienie celu naukowego i uzyskanych wyników wskazanego osiągnięcia

4.2.1. Wprowadzenie

Choroby układu krążenia (CVD) są jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie. Według prognoz American Heart Association (AHA) do 2035 roku prawie 45% mieszkańców USA będzie mieć jakąś formę CVD [1]. W krajach Unii Europejskiej (EU) CVD jest przyczyną 37% wszystkich zgonów, natomiast odsetek ten dla całej Europy sięga 45%. Polska wśród krajów europejskich plasuje się na końcu stawki. Z danych opublikowanych przez The European Heart Network (EHN) w 2017 roku wynika, że zachorowalność w Polsce na CVD w przeliczeniu na 100 tysięcy ludności wynosi dla mężczyzn 8830, a dla kobiet 6706 przypadków. Podobne dane zanotowano dla takich krajów jak Rumunia, Czechy, Bułgaria, Litwa czy Albania. W Polsce, na przestrzeni ostatnich 30 lat, obserwujemy spadek liczby zgonów – o 60% z powodu ostrego zawału (MI) oraz o 62% z powodu miażdżycy (dane GUS). Spowodowane jest to przede wszystkim szybkim rozwojem kardiologii interwencyjnej [2, 3] jak i szerokim stosowaniem optymalnej farmakoterapii, w tym statyn [4-6].

Rzeczony choroby niedokrwiennej serca uwarunkowany jest czynnikami behawioralnymi jak i somatycznymi. Do głównych czynników behawioralnych, wynikających ze stylu życia, zaliczamy: nieprawidłowe odżywianie, palenie papierosów, małą aktywność fizyczną i nadużywanie alkoholu. Nieprawidłowe żywienie polega nie tylko na zbyt dużej podaży ilości kalorii ale przede wszystkim na składzie pożywienia. Udokumentowano zależności pomiędzy spożywaniem tłuszczów nasyconych a wysokim poziomem cholesterolu [7]. Szczególnie niebezpieczne są kwasy tłuszczowe *trans*, które indukują stany zapalne i rozwój miażdżycy, a ich znaczna redukcja w produktach spożywczych spowodowała istotną redukcję śmiertelności z powodu chorób układu krążenia [8-11]. Wskazana jest wyższa podaż w diecie polienowych kwasów tłuszczowych (PUFA), które obecne są m. in. w olejach roślinnych. Skład chemiczny olejów determinuje ich potencjał prozdrowotny. Najważniejsze spośród nienasyconych kwasów tłuszczowych to kwasy polienowe, a wśród nich te, które są niesyntetyzowane w organizmie ludzkim – niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe (NNKT). W ich skład wchodzi kwas z rodziny n-6 (kwas linolowy) i n-3 (kwas alfa-linolenowy). NNKT są prekursorami prostaglandyn, hormonów tkankowych, regulują ciśnienie krwi, oddziałują na uwalnianie lipidów z tkanki zapasowej. Z żywieniowego punktu widzenia ważna jest nie tylko ich ilość, ale także ich proporcja. Udowodniono, że w diecie krajów zachodnich zaburzony jest stosunek kwasów tłuszczowych n-6/n-3, który wynosi nawet 25:1. Prawidłowy

ich stosunek powinien wynosić od 1:1 do 4:1. Przewaga w spożyciu kwasów tłuszczowych n-6 powoduje nadprodukcję cytokin prozapalnych takich jak gamma interferonu ($\text{IFN}\gamma$), czynnika martwiczego nowotworów ($\text{TNF}\alpha$), interleukiny IL-6 oraz IL-10. Ponadto przy nadmiernym spożyciu kwasów tłuszczowych n-6 dochodzi do zwiększonej produkcji tromboksanu A_2 (TXA_2) oraz białka C-reaktywnego (CRP). Powyższe czynniki powiązane są z chorobami serca, cukrzycą czy chorobami autoimmunologicznymi [6, 12, 13]. Wyższy poziom kwasów tłuszczowych n-3 w diecie powoduje redukcję powyższych czynników. Korzystne jest spożywanie produktów bogatych np. w kwas α -linolenowy (ALA; n-3) – główne źródła to oleje roślinne (olej rydzowy, rzepakowy, oliwa z oliwek). Szczególnie silne właściwości redukujące powstawanie cytokin prozapalnych wykazują kwasy tłuszczowe zawarte w rybach morskich – kwas dokozaheksaenowy (DHA) oraz kwas eikozapentaenowy (EPA) [14-16]. Szereg meta analiz wskazuje na korzystny wpływ spożywania ryb w aspekcie występowania chorób serca [14, 17-19]. Podobnie duże spożycie węglowodanów, zwłaszcza węglowodanów prostych powoduje wzrost insulinooporności a w konsekwencji cukrzycę [20-21]. Cukrzyca jest czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej u mężczyzn – ponad dwukrotnie, a w przypadku kobiet – ponad trzykrotnie [22].

Nikotynizm potęguje wpływ innych czynników. Palenie papierosów sprzyja rozwojowi nadciśnienia tętniczego oraz negatywnie wpływa na śródbłonek naczyń krwionośnych. U palaczy zwiększone jest ryzyko wystąpienia zakrzepów poprzez zwiększoną aktywność prokoagulacyjną płytek [23-25]. Ponadto obserwuje się u palaczy zwiększony poziom fibrynogenu w osoczu [26]. Również niska aktywność fizyczna jest czynnikiem ryzyka chorób serca. Brak aktywności sprzyja rozwojowi chorób metabolicznych i otyłości. Tkanka tłuszczowa jest aktywna metabolicznie i produkuje szereg substancji mogących wpływać na układ krążenia.

Spożywanie alkoholu nie jest czynnikiem ryzyka o ile spożycie to jest na niskim lub umiarkowanym poziomie. Corrao i in. [27] wykazali, że niewielkie ilości alkoholu – poniżej 20 g dziennie – redukują ryzyko choroby niedokrwiennej serca $\text{RR}=0,80$; 95% PU [0,78-0,83]. Nie wykazano natomiast takiego efektu w przypadku konsumpcji alkoholu w ilościach powyżej 72 g dziennie. Znaczenie ma także płeć. Ustalono, że optymalny poziom konsumpcji alkoholu to 10 g dziennie dla kobiet oraz < 25 g dla mężczyzn. Z kolei istotny negatywny efekt alkoholu zaobserwowano w przypadku jego spożycia powyżej 52 g dziennie dla kobiet oraz powyżej 114 g dziennie dla mężczyzn. McFadden i in. [28] badając wpływ spożycia alkoholu

na ciśnienie tętnicze wykazali, że spożycie alkoholu poniżej 1 g na kg wagi nie powoduje wzrostu ciśnienia tętniczego. Dopiero spożycie powyżej 2,2 g na kg wagi powoduje istotny wzrost ciśnienia skurczowego i rozkurczowego o wartość powyżej 5 mmHg. Ronksley i in. [29] w swoich badaniach (metaanaliza) wykazali, że umiarkowane spożycie alkoholu, rozumiane jako 1 do 2 drinków dziennie, redukuje ryzyko zdarzeń sercowych $RR=0,75$; 95% PU [0,70-0,80]. Wykazali także korzystny wpływ spożycia alkoholu na poziom cholesterolu – wzrost poziomu HDL o średnio 0,09 mmol/dl oraz spadek LDL o 0,11 mmol/dl. Najnowsza metaanaliza [30] wskazuje na protekcyjny efekt spożywania alkoholu dla ilości poniżej 25 g dziennie $RR=0,82$; 95% PU [0,71 - 0,95], a wśród pacjentów w wieku powyżej 50 lat $RR=0,87$; 95% PU [0,79 – 0,97].

Do głównych czynników somatycznych zaliczamy wiek, dyslipidemię, nadciśnienie oraz cukrzycę [31]. Postuluje się także, że wysoki poziom homocysteiny jest czynnikiem ryzyka [32]. Homocysteina bezpośrednio uszkadza śródbłonek naczyń i ułatwia syntezę nadtlenku wodoru, co powoduje wzrost wolnych rodników w śródbłonku i przyspiesza zmiany miażdżycowe. Udokumentowanym czynnikiem pośrednim jest także przewlekła choroba nerek oraz przewlekła obturacyjna choroba płuc [33-35].

Wszyscy pacjenci z chorobą niedokrwienną serca powinni być poddani optymalnemu leczeniu farmakologicznemu w celu spowolnienia rozwoju miażdżycy oraz zapobiegania wystąpienia ostrych zespołów wieńcowych [31, 36, 37]. W przypadku ostrych zespołów wieńcowych najczęściej stosuje się przezskórną angioplastykę wieńcową (PCI) wraz z optymalną terapią farmakologiczną. Takie postępowanie ma uzasadnienie ze względu na istotną redukcję długookresowego wystąpienia zawału jak i śmierci sercowej w porównaniu do terapii opartej tylko na leczeniu farmakologicznym [38-40]. Nadal pozostaje kwestią sporną stosowanie rutynowo PCI w przypadku stabilnej choroby niedokrwiennej. W badaniu COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) [41] oraz w BARI 2D (The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) wykazano, że odsetki zgonów jak i zawałów serca są na jednakowym poziomie niezależnie od zastosowanego leczenia. Wijesundera i in. [42], analizując populację pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwienną w wieku powyżej 65 lat, wykazali przewagę rewaskularyzacji nad leczeniem tylko farmakologicznym w przypadku zgonów (rewaskularyzacja 8,6% vs leczenie farmakologiczne 12,7%) $HR=0,75$; 95% PU [0,69-0,81]. Zaobserwowano także istotnie mniej przypadków zawałów: (rewaskularyzacja 11,7% vs leczenie farmakologiczne

14,4%) HR=0,84; 95% PU [0,77-0,93]. Zrandomizowane badania kliniczne wskazują, że zarówno zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) jak i PCI są metodami bezpiecznymi i dają przewagę nad leczeniem farmakologicznym pod względem redukcji zgonów, MI oraz poprawiają jakość życia pacjenta. W badaniu MASS II (Medicine, Angioplasty or Surgery Study) [43, 44] pacjenci z udokumentowaną wielonaczyniową chorobą niedokrwienną losowo byli przypisani do trzech grup terapeutycznych: CABG, PCI oraz optymalnej terapii farmakologicznej. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w 10-letnim przeżyciu 25,1% vs 24,9% vs 31,0% ($p = 0,09$). Jednakże, zaobserwowano istotną redukcję zawałów 10,3% vs 13,3% vs 20,7% ($p < 0,01$) oraz brak objawów dusznicy 64% vs 59% vs 43%. W badaniu COURAGE porównywano dwie grupy pacjentów PCI plus optymalne leczenie farmakologiczne vs optymalne leczenie farmakologiczne. W czasie obserwacji (długookresowa) nie zaobserwowano istotnych różnic co do śmiertelności i częstości zawałów jednakże pacjenci po PCI mieli znacznie rzadziej objawy dusznicy (na podstawie kwestionariusza the Seattle Angia Questionnaire) oraz lepszą ogólną jakość życia [41, 45]. W badaniu BARI 2D opartym na 2368 pacjentach z cukrzycą typu 2 (90% z chorobą niedokrwienną serca) nie wykazano istotnych różnic w 5-letnim przeżyciu jak i złożonym punkcie końcowym MACE (ang. major adverse cardiac events) rozumianym jako śmierć, lub zawał lub udar. Wykazano jednakże istotne różnice w jakości życia pacjentów poddanych rewaskularyzacji [46] oraz zwiększony odsetek pacjentów wolnych od objawów dusznicy [47].

Szereg metaanaliz wskazuje na redukcję śmiertelności oraz objawów dusznicy wśród pacjentów poddanych rewaskularyzacji vs optymalnej terapii farmakologicznej. Pursnani i in. [48] przeanalizowali 12 badań zrandomizowanych porównujących PCI vs terapia farmakologiczna, wskazując na istotny trend w redukcji śmiertelności po stronie PCI, gdzie ryzyko względne wyniosło RR = 0,85; 95% PU [0,71-1,01]. Podobne wyniki uzyskali Bangalore i in. [49, 50] oraz Thomas i in. [51]. Schömig i in. [52] w metaanalizie opartej na 17 badaniach porównujących wyniki 7513 pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwienną wykazali istotną redukcję śmiertelności całkowitej u pacjentów po PCI w porównaniu z pacjentami leczonymi tylko farmakologicznie OR = 0,80; 95% PU [0,64 - 0,99]. Jeremias i in. [53] przedstawili metaanalizę opartą na 28 badaniach porównujących pacjentów poddanych rewaskularyzacji lub optymalnej terapii farmakologicznej. Badanie oparte na grupie 13121 pacjentów wykazało istotną statystycznie redukcję śmiertelności na korzyść rewaskularyzacji OR=0,74;

95% PU [0,64 – 0,88]. Różnica ta była istotna zarówno dla pacjentów poddanych zabiegowi CABG OR=0,62; 95% PU [0,50 – 0,77] jak i PCI OR=0,82; 95% PU [0,68 – 0,99]. Pursnani i in. [48] w swojej metaanalizie wykazali, że PCI w porównaniu do leczenia tylko farmakologicznego, przyczynia się do zmniejszenia objawów dusznicy średnio o 20%, RR=1,20; 95% PU [1,06 – 1,37]. Należy zwrócić uwagę, że badania nie wykazujące przewagi PCI nad terapią tylko farmakologiczną są oparte na wynikach, gdzie w zastosowaniu PCI używano głównie metalowych stentów (ang. bare-metal stents – BMS). Przy zastawianiu stentów typu BMS znacznie częściej dochodziło do restenozy, która była wynikiem tworzenia się neointymy na skutek drażnienia naczynia przez ciało obce. Dotyczy to głównie badań MASS II, COURAGE i BARI 2D. W wyniku wprowadzenia stentów uwalniających leki antyproliferacyjne (ang. drug eluting stents – DES) znacząco zredukowano występowanie restenozy [54]. Stenty DES drugiej generacji pokrywane polimerami o lepszej biokompatybilności i zawierające mniej toksyczne leki antyproliferacyjne mogą dawać jeszcze lepsze wyniki pod względem przeżycia bez niepożądanych punktów końcowych [50, 55, 56]. Windecker i in. [57] zastosowali metaanalizę sieciową, w której rozważano 100 badań o łącznej liczbie pacjentów 93553. Autorzy wykazali redukcję całkowitej śmiertelności, MI lub zgonu lub MI w przypadku PCI z użyciem stentów pokrytych ewerolimusem w porównaniu do leczenia farmakologicznego. Redukcje te sięgały odpowiednio: całkowita śmiertelność RR=0,75; 95% PU [0,59 – 0,96], MI RR=0,75; 95% PU [0,55 1,01], zgon lub MI RR=0,78; 95% PU [0,63 – 0,96]. Bangalore i in. [49] w metaanalizie opartej na 12 zrandomizowanych badaniach wykazali, że zastosowanie PCI względem optymalnej terapii farmakologicznej redukuje o 23 % ryzyko wystąpienia spontanicznego zawału serca, który jest wysoce skorelowany ze śmiertelnością. Z kolei Gada i in. [58] pokazali, że stosowanie PCI w porównaniu z terapią farmakologiczną daje istotną redukcję śmiertelności wśród pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwinną, HR=0,52; 95% PU [0,30 – 0,92].

Nie bez znaczenia jest współpraca pacjenta oraz przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (ang. adherence, compliance). Wykazano, że systematyczne przyjmowanie aspiryny i statyn redukuje ryzyko zgonu oraz wystąpienia zawału [36, 37, 59]. Naderi i in. [60] w swojej metaanalizie badali zażywanie przez pacjentów siedmiu klas leków stosowanych w prewencji chorób układu krążenia. Poziom adherencji w dwuletniej obserwacji sięgała 50% dla prewencji pierwotnej i 66% dla prewencji wtórnej. Pomijając statystyki zawałów i zgonów, wielu pacjentów woli zabieg interwencyjny ze względu na szybką redukcję objawów ze strony

układu krążenia. Niejednokrotnie pacjenci zaczynają poważnie podchodzić do swojego stanu zdrowia dopiero kiedy wymagana była interwencja zabiegowa. Taki zabieg, niezależnie, czy mamy do czynienia z CABG, czy z PCI, stymuluje pacjenta do większej współpracy pod względem prewencji wtórnej [61].

Wiele badań medycznych opartych jest na porównywaniu efektów leczenia i występowania zdarzeń niepożądanych. Model proporcjonalnego hazardu Coxa niejednokrotnie był wykorzystywany do identyfikacji czynników ryzyka zgonu czy zdarzeń niepożądanych tak w kardiologii jak i onkologii. Jednakże publikacje te opierają się na analizach do pierwszego zdarzenia, ignorując pozostałe zdarzenia które, są ze sobą skorelowane. Pomijając ten fakt, uzyskane wyniki charakteryzują się sztucznie zawężonymi przedziałami ufności, przez co zbyt często odrzucamy hipotezę zerową. Dlatego warto przeanalizować dostępne modele pod kątem ich przydatności do identyfikacji czynników ryzyka ponownej hospitalizacji, a pośrednio przyczyn rozwoju zmian miażdżycowych u pacjentów z niewydolnością serca.

4.2.2. Cel badań

Celem badań realizowanych w ramach prezentowanego osiągnięcia naukowego była identyfikacja wpływu wybranych czynników na ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego w postaci kolejnej hospitalizacji lub zgonu w oparciu o dostępne w literaturze modele zdarzeń wielokrotnych. Kolejnym krokiem było porównanie wyników uzyskanych przy pomocy analizowanych modeli w celu oceny ich skuteczności w wykrywaniu istotnych czynników, a także dyskusja co do ich przydatności do analizy tego typu danych medycznych. Pośrednim celem pracy jest przybliżenie samych modeli zdarzeń wielokrotnych środowisku lekarskiemu i zachęcenia ich do stosowania w swoich publikacjach metod ponadstandardowych.

Szczegółowe cele pracy to:

1. Identyfikacja wpływu wybranych czynników na ryzyko kolejnej hospitalizacji lub zgonu u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca za pomocą modeli zdarzeń wielokrotnych:
 - Model Andersena Gilla (AG)
 - Model Prentice'a Williamsa Petersona total time (PWP-TT)
 - Model Prentice'a Williamsa Petersona time gap (PWP-GT)

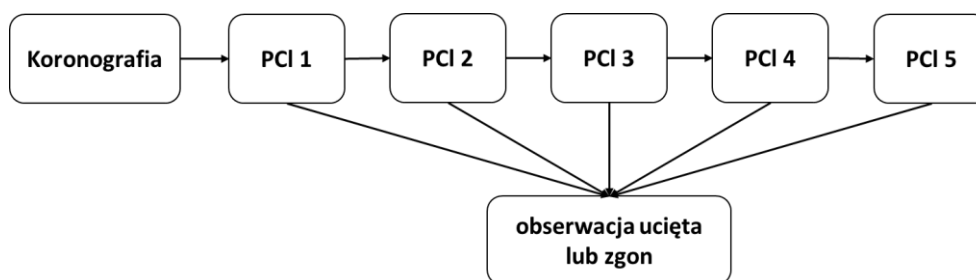
- Model Lee, Wei, Amato - marginal means and rates model (LWA)
 - Model Wei, Lin, Weissfeld (WLW)
 - Frailty model
2. Porównanie i ocena skuteczności poszczególnych modeli zdarzeń wielokrotnych do wykrywania czynników ryzyka kolejnych hospitalizacji lub zgonu – próba wskazania najlepszego modelu.

4.2.3 Materiały i metody

Analizowaną grupę stanowili pacjenci Wielospecjalistycznego Szpitala Samodzielnego Publicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej w Nowej Soli. Dane te zostały udostępnione za zgodą kierownika oddziału kardiologii. Udostępniona baza nie zawierała informacji o danych osobowych poszczególnych pacjentów. Każdy pacjent był zakodowany za pomocą liczby porządkowej.

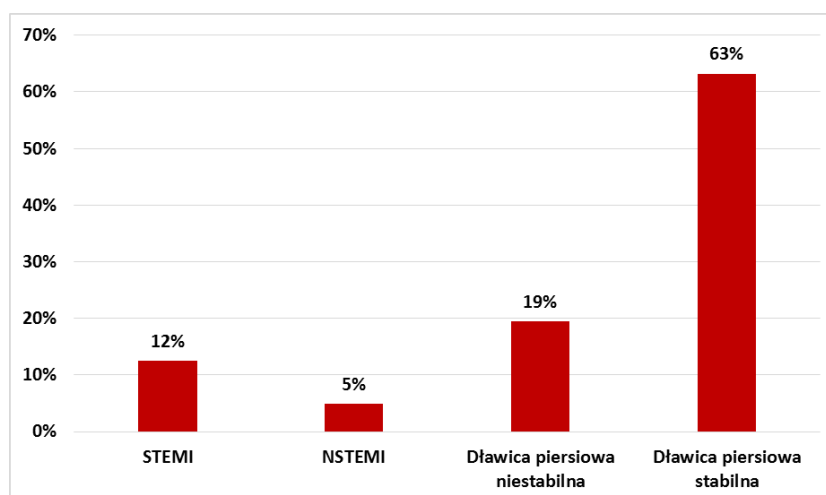
Do badania zakwalifikowano 3397 pacjentów, u których w okresie między 2009 a 2015 rokiem wykonano przynajmniej jeden zabieg angioplastyki wieńcowej (PCI) poprzedzony dwukrotną koronarografią wykonaną w tymże szpitalu. Z tego okresu włączono pacjentów, dla których były dostępne dane z badania przedmiotowego, koronarografii, EKG, informacje o przebiegu pierwszej PCI oraz pacjentów z pełną informacją co do dat poszczególnych zabiegów PCI. Dane odnośnie pierwszego zabiegu PCI stanowiły wejściowe informacje o pacjencie dla całego okresu analizy.

Do bazy nie włączano osób, które były kwalifikowane do zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) lub przeszły taki zabieg wcześniej. Nie brano pod uwagę pacjentów z współistniejącymi wadami serca jak i z ciężką niewydolnością serca to jest NYHA III lub IV. Wyłączono także pacjentów z istotnym (powyżej 70%) zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej. Analizowano pacjentów, którzy przeszli max. 5 zabiegów PCI (Ryc. 1). Trzech pacjentów miało więcej niż 5 zabiegów, jednakże grupa ta była niewystarczająca, by poddać ją analizie.



Rycina 1. Schemat analizy zdarzeń wielokrotnych

Średnia wieku analizowanej grupy wynosiła 65lat. Wiek pacjentów wahał się między 27 a 96 lat. Przeważającą grupę stanowili mężczyźni 69%. Główną przyczynę hospitalizacji stanowiła stabilna dławica piersiowa (Ryc. 2).



Rycina 2. Przyczyny hospitalizacji pacjentów analizowanej grupy

Dane z wywiadu dotyczące czynników ryzyka i chorób współistniejących były definiowane w następujący sposób:

- Nadciśnienie – określane na podstawie wywiadu i deklaracji przez pacjenta o podjętym leczeniu farmakologicznym.
- Cukrzyca - pacjenci z podjętym leczeniem farmakologicznym (leczenie metforminą lub inną klasą leku) i/lub stasowaniem insuliny.
- Przewlekła choroba nerek – z udokumentowanym eGRF $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ na 3 miesiące przed leczeniem.
- Przewlekła obturacyjna choroba płuc – pacjenci w trakcie farmakoterapii.
- Miażdżycy obwodowa – pacjenci leczeni lub z objawami chromania przestankowego.

- Dyslipidemia – leczenie w wywiadzie lub wyniki poziomu cholesterolu całkowitego powyżej 200 mg/dl , LDL powyżej 130 mg/dl lub poziom triglicerydów powyżej 200 mg/dl.
- Przebyty udar - na podstawie wywiadu (udar niedokrwienny lub krwotoczny).
- Nikotyzm – rozumiany jako aktualne palenie papierosów.

Do analizy brano także wyniki opisu koronarografii. Nie włączono do niej pacjentów z istotnie zwężonym pniem tętnicy wieńcowej lewej. Za istotne zwężenie uznawano zwężenie światła tętnicy powyżej 70%.

Następną grupą analizowanych czynników były dane dotyczące przebiegu pierwszego zabiegu PCI. Pod uwagę brano:

- rodzaj stentu (DES lub BMS),
- występowanie bifurkacji (występowanie zwężeń w miejscu rozgałęzień naczyń),
- POBA- zastosowanie balonowej plastyki wieńcowej,
- rodzaj zastosowanej techniki implantacji stentu z podziałem na direct stenting (implantacja bezpośrednia bez wstępnego poszerzania naczynia, predylatacja (uprzednie poszerzenie naczynia za pomocą balonu) lub posdylatacja (poszerzenie naczynia po implantacji stentu),
- wystąpienie restenozy – ponowne zwężenie światła naczynia w miejscu uprzedniego zabiegu,
- trombektomia – usuwanie skrzepin ze światła naczynia wieńcowego,
- wystąpienie powikłania (zmienna binarna tak/nie) Do powikłań wliczano: tętniak rzekomy, nagłe zatrzymanie krążenia, wstrząs kardiogeny oraz zamknięcie bocznicy.

Kolejną grupą czynników analizowanych w badanej grupie stanowił opis elektrokardiogramu i echa serca, które były wykonane przy przyjęciu do szpitala. Dane te najczęściej były analizowane w formie binarnej, 0 – brak zjawiska, 1 – występuje dane zjawisko.

Oceniano następujące czynniki:

- oś serca z podziałem na normogram , lewogram oraz prawogram. Za grupę referencyjną przyjęto normogram,
- rytm serca : zatokowy, migotanie przedsionków, stymulacja serca,
- występowanie w zapisie uniesienia odcinka ST,
- występowanie w zapisie obniżenia odcinka ST,
- występowanie w zapisie ujemnych załamków T,
- występowanie w zapisie patologicznego załamka Q przynajmniej w dwóch sąsiednich odprowadzeniach,

- występowanie akinezy (braku kurczliwości mięśnia sercowego),
- występowanie hipokinezy (zmniejszonej kurczliwości mięśnia sercowego w stosunku do normy),
- występowanie zaburzeń kurczliwości rozumianych jako występowanie akinezy lub hipokinezy,
- wartość frakcji wyrzutowej serca – EF%,
- częstość uderzeń serca H_R.

Analizie statystycznej poddano także wyniki biochemiczne. W przypadku troponin, analizowano je w systemie binarnym 0 – wynik w normie, 1 – wynik powyżej normy, lub wynik trzykrotnie powyżej normy, lub wynik pięciokrotnie powyżej normy.

Cała badana grupa pacjentów mogła być podzielona na dwie podgrupy:

- grupa A- pacjenci, u których nie było wykonywane wcześniej PCI oraz nie wystąpił zawał serca,
- grupa B - pacjenci, u których wykonywano wcześniej PCI i/ lub wystąpił zawał serca.

Podział taki pozwala na ocenę, czy wcześniejsze zdarzenia (przebyty zawał lub wcześniejsze zabiegi PCI) są czynnikiem rokowniczym dotyczącym ryzyka kolejnych hospitalizacji. Za grupę referencyjną przyjęto grupę A.

Wszystkie analizowane czynniki poddano analizie statystycznej przy pomocy modeli zdarzeń wielokrotnych wymienionych w celach niniejszej monografii.

4.2.4 Wyniki i wnioski

Wybór odpowiedniego modelu uzależniony jest przede wszystkim od natury zdarzeń, które analizujemy. Należy zadać sobie pytanie, czy kolejność zdarzeń jest istotna, czy ryzyko danego zdarzenia rośnie wraz w liczbą przebytych zdarzeń i czy interesuje nas ogólny efekt, czy może efekt danego, konkretnego zdarzenia.

Model Andersa Gilla jest jednym z najczęściej stosowanych modeli. Zakłada on niezależność wszystkich obserwowanych czasów zdarzeń bez względu na fakt, czy czasy tych zdarzeń dotyczą tego samego pacjenta, czy różnych pacjentów. Zakładamy także, że bazowy hazard w obrębie zdarzeń danego pacjenta jest stały. Tak silne założenia są trudne do spełnienia w przypadku analizy danych rzeczywistych.

Model Prentice'a-Wiliamsa-Petersona bierze pod uwagę kolejność poszczególnych zdarzeń oraz zakłada, że wszyscy pacjenci znajdują się w zbiorze ryzyka pierwszego zdarzenia. Natomiast pacjent znajduje się w zbiorze ryzyka k -tego zdarzenia tylko wtedy, gdy doświadczył $k-1$ zdarzeń. Model zakłada różne poziomy hazardu bazowego dla poszczególnych zdarzeń. Dodatkowo, w zależności od zdefiniowania czasu przebywania w danym zbiorze ryzyka (czas od poprzedniego zdarzenia, czy czas od początku obserwacji) model pozwala na oszacowanie ogólnego ryzyka kolejnego zdarzenia (PWP-GT) lub ryzyka dla określonego zdarzenia (PWP-TT).

Z kolei model Lee, Wei, Amato - marginal means and rates model (LWA) zakłada, że każde zdarzenie jest rozważane jako osoby proces. Czas obserwacji dla każdego zdarzenia zaczyna się od początku obserwacji danego pacjenta. W modelu tym, zakładamy, że pacjent może być w zbiorze ryzyka kilku zdarzeń jednocześnie. Ponadto model zakłada wspólny hazard bazowy dla wszystkich zdarzeń.

Model Wei, Lin, Weissfelda jest specyficzną wersją modelu LWA. W modelu tym ignorujemy kolejność zdarzeń, a pacjent jest zagrożony każdym zdarzeniem niezależnie od tego, czy go doświadczył, czy nie. Oznacza to konieczność tworzenia fikcyjnych rekordów dla zdarzeń, których nie zaobserwowano u danego pacjenta. Czas obserwacji dla każdego zdarzenia zdefiniowany jest podobnie jak w przypadku modelu PWP-TT. Możliwe jest oszacowanie ogólnego efektu, którym jest średnie ryzyko kolejnego zdarzenia, jaki oszacowanie ryzyka dla określonego zdarzenia. W literaturze pojawiają się dyskusje, czy model WLW powinien być stosowany do analizy zdarzeń wielokrotnych tego samego typu. Sugeruje się, że model ten należy używać tylko w przypadku, gdy analizowane zdarzenia wielokrotne są różnego typu.

Modele frailty są bardzo podobne do modelu AG. Zakładają, że zdarzenia są niezależne, a jakiegokolwiek skorelowanie zdarzeń wynika z heterogeniczności pomiędzy pacjentami.

Z metodologicznego punktu widzenia, analizując ryzyko kolejnej hospitalizacji powinniśmy wybrać model PWP, gdzie bierzemy pod uwagę kolejność poszczególnych zdarzeń – nie możliwe jest mieć trzecią hospitalizację, jeśli wcześniej nie miało się dwóch hospitalizacji. I dalej, nie można być jednocześnie w zbiorze ryzyka kilku hospitalizacji w tym samym czasie.

Modele te zwane „modelami zdarzeń wielokrotnych” stanowią niezwykle ważne narzędzie badawcze. Pozwalają ocenić ryzyko różnorodnych zdarzeń medycznych jak np. efekty leczenia, występowanie powikłań niepożądanych czy jak przyjęto w niniejszych badaniach śmiertelności i kolejnych hospitalizacji (angioplastyka – PCI). Zastosowanie tych modeli w badaniach naukowych z pewnością zwiększa wiarygodność uzyskanych wyników, co jest konieczne dla poprawności wnioskowania. Najczęściej stosowany (szczególnie w kardiologii) model proporcjonalnego hazardu Coxa, wykorzystywany jest do identyfikacji czynników ryzyka zgonu czy zdarzeń niepożądanych, jednakże oszacowania te opierają się na analizie do pierwszego zdarzenia ignorując pozostałe, które są ze sobą skorelowane. Uzyskane wyniki charakteryzują się zawężonymi przedziałami ufności, przez co zbyt często pozwalają odrzucić hipotezę zerową, przyjmując analizowane czynniki za istotne statystycznie. Co prowadzić może do istotnych błędów wnioskowania i wprowadzania nieadekwatnych strategii terapeutycznych. Dlatego zastosowanie odpowiednich narzędzi matematyczno-statystycznych jakimi są modele zdarzeń wielokrotnych w istotny sposób wpływa na poprawność prowadzenia obserwacji naukowych i właściwego wnioskowania.

Wpływ czynników z wywiadu pacjenta na ryzyko kolejnego zabiegu PCI lub zgonu

Grupę 3397 pacjentów podzielono na dwie grupy biorąc pod uwagę wcześniejsze występowanie zawału lub wykonanie zabiegu PCI. Grupa A liczyła 1909 pacjentów a grupa B 1488. Wykazano, że grupa B (pacjenci, którzy mieli wcześniej wykonywane PCI lub przebyli zawał) istotnie redukuje ryzyko kolejnej hospitalizacji $HR=0,94$; 95% PU $[0,89-0,98]$ (model AG). Wynika to z faktu, że już wcześniej mieli oni zabiegi PCI i w przypadku pojawienia się kolejnych zwężeń w naczyniach byli oni sukcesywnie zaopatrywani w kolejne stenty.

Analizując wpływ wieku na ryzyko kolejnych hospitalizacji, arbitralnie podzielono pacjentów na dwie grupy. Pierwszą grupę stanowili pacjenci w wieku poniżej 60 lat (grupa referencyjna) natomiast drugą pacjenci w wieku większym lub równym 60 lat.

Cztery modele potwierdzają, że wiek jest czynnikiem ryzyka kolejnych hospitalizacji. Wartość ryzyka wahała się, z zależności od modelu, między $HR=1,07$ a $HR=1,39$. Przy ocenie indywidualnego ryzyka poszczególnej liczby zabiegów istotną zależność pokazuje model WLW. Model indywidualnego ryzyka wskazuje, że liczba hospitalizacji rośnie wraz z wiekiem, co można wytłumaczyć naturalną progresją miażdżycy. Uzyskane rezultaty potwierdzają dane literaturowe.

Żaden z analizowanych modeli nie wykazał wpływu płci na ryzyko kolejnej hospitalizacji. Podobnie, płeć nie była istotnym czynnikiem indywidualnego ryzyka kolejnych zabiegów PCI. Nie jest to zgodne z danymi dostępnymi w literaturze, z których wynika, że kobiety mają większe ryzyko zgonu okołoszpitalnego w porównaniu do mężczyzn.

Przebyte zawału jak i uprzedni zabieg PCI są istotnymi czynnikami ryzyka kolejnych hospitalizacji. W przypadku analizowanych modeli ryzyko to dla zawału wahało się między 8 a 16% ($HR=1,08$; 95% PU [1,02-1,14] model AG; $HR=1,16$; 95% PU [1,08-1,24] model WLW) oraz między 9% a 30% ($HR=1,09$; 95% PU [1,04-1,17] model AG; $HR=1,30$; 95% PU [1,23-1,38] model PWP-GT) dla uprzedniego zabiegu PCI. Analizując modele indywidualnych hazardów dla poszczególnej liczby hospitalizacji stwierdzono, że ryzyko to maleje wraz z liczbą wykonywanych zabiegów. Oznacza to, że przejście zawału w przeszłości daje złe rokowania, a stopień uszkodzenia mięśnia sercowego może być na tyle rozległy aby uniemożliwić pacjentowi przebyte kolejnego zabiegu PCI. Ponadto przebyte zawału w przeszłości może świadczyć o występowaniu u pacjenta dużej liczby czynników ryzyka i/lub rozległej miażdżycy.

Nadciśnienie tętnicze jest niewątpliwie czynnikiem ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca jak i czynnikiem ryzyka zdarzeń niepożądanych. U osób z nadciśnieniem tętniczym dochodzi do przerostu lewej komory, ponadto wysokie ciśnienie w tętnicach sprzyja rozwojowi blaszki miażdżycowej. Wysoka wartość SBP zwiększa naprężenia ścian naczyń krwionośnych i tym samym zużycie tlenu przez mięsień sercowy. Żaden z zastosowanych modeli nie wykazał, aby nadciśnienie było czynnikiem ryzyka kolejnej hospitalizacji. Wynika to z faktu, że analizowana grupa była praktycznie jednorodna pod względem występowania tego czynnika – 93% pacjentów miało nadciśnienie.

Występowanie cukrzycy jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka rozwoju jak i komplikacji w chorobie niedokrwiennej serca. Pacjenci z cukrzycą charakteryzują się wyższym odsetkiem zawałów w wywiadzie oraz nadciśnienia w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy. U pacjentów z cukrzycą, którzy przeszli zabieg PCI obserwuje się wyższy odsetek restenoz jak i

zakrzepicy w stencie. W analizowanej grupie tylko jeden model – WLW wskazuje, że cukrzyca jest istotnym czynnikiem ryzyka kolejnej hospitalizacji ($HR=1,20$; 95% PU [1,11-1,30]). Podobne wyniki uzyskujemy dla wyróżnionej grupy pacjentów z cukrzycą insulinozależną. Ryzyko kolejnego zabiegu PCI wynosi 20%. Analiza indywidualnego ryzyka liczby hospitalizacji wskazuje, że u pacjenta z cukrzycą progresja choroby będzie postępować zdecydowanie częściej niż u pacjenta bez cukrzycy, a co za tym idzie, będzie on potrzebował większej ilości zabiegów PCI.

Przewlekła choroba nerek (PChN) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem choroby niedokrwiennej serca jak i wystąpienia powikłań. Ponadto u pacjentów, którzy przeszli zabieg PCI, PChN wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu oraz wystąpieniem zakrzepicy w stencie. Trzy analizowane modele wykazały, że PChN jest czynnikiem ryzyka kolejnej hospitalizacji. Wartość tego ryzyka (HR) wahała się od 15% do 40%. Z modelu WLW indywidualnego ryzyka dla danej liczby hospitalizacji wynika, że ryzyko to rośnie wraz z liczbą wykonywanych zabiegów PCI, co oznacza, że u pacjentów z PChN następuje szybciej progresja choroby. Z analizy modelu wynika, że pacjent z PChN ponad 3 krotnie częściej wymaga 4 lub 5 zabiegów PCI w porównaniu do pacjenta bez PChN.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc powoduje u pacjenta ogólnoustrojowy stan zapalny, stres oksydacyjny oraz chroniczne niedotlenienie. Wszystkie te czynniki wpływają negatywnie na śródbłonek naczyniowy i pośrednio powodują rozwój miażdżycy. W analizowanej grupie POChP wystąpiło zaledwie u 6% pacjentów. Różne rejestry dotyczące chorych na chorobę niedokrwinną serca wskazują, że odsetek ten waha się między 7% a 15%. Pięć z analizowanych modeli wykazało, że POChP jest czynnikiem ryzyka kolejnych hospitalizacji. Ryzyko to, w zależności od zastosowanego modelu, było wyższe w grupie pacjentów z POChP od 12% do 48%. Zastosowanie modeli indywidualnego ryzyka kolejnych zabiegów PCI nie pozwoliło na określenie wzoru tej zależności. Niemniej jednak uzyskane wyniki potwierdzają doniesienia literaturowe dotyczące częstości występowania powikłań.

W populacji ogólnej powyżej 55 roku życia miażdżycza obwodowa (PAD) występuje u 10% do 25% osób i odsetek ten rośnie wraz z wiekiem. Pacjenci z PAD charakteryzują się wyższym poziomem czynników prozapalnych, takich jak CRP, IL-6 oraz TNF- α . Do najsilniejszych czynników wystąpienia PAD należą: cukrzyca, nikotynizm oraz nadciśnienie. Poza tym u pacjentów z PAD obserwuje się wyższy poziom fibrynogenu. Wszystkie te czynniki korelują także z CAD. Pacjenci z miażdżycą obwodową mają takie same ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych jak pacjenci z chorobą wieńcową czy chorobą mózgowo-naczyniową. W zależności od

zastosowanego modelu ryzyko kolejnej hospitalizacji u osób z PAD rośnie od 9% do 32%. Natomiast model WLW indywidualnego ryzyka dla poszczególnych liczb zabiegów PCI pokazuje, że ryzyko to rośnie od $HR=1,24$ w przypadku 2 hospitalizacji do $HR=2,28$ w przypadku 5 hospitalizacji. Analizowane modele nie wykazały istotnego wpływu dyslipidemii oraz nikotynizmu na ryzyko kolejnych hospitalizacji.

Wpływ wyników koronarografii przed pierwszym zabiegiem PCI na ryzyko kolejnego zabiegu PCI lub zgonu

Z analizy badanej grupy wynika, że najczęściej zajętymi naczyniami były: PTW (tętnica wieńcowa prawa) – 47%, GPZ (gałąź przednia zstępująca) – 46% oraz GO (gałąź okalająca) – 26%. Istotne zwężenia w prawej tętnicy wieńcowej wystąpiły o jeden punkt procentowy częściej niż w gałęzi przedniej zstępującej. Natomiast z danych literaturowych wynika, że najczęściej zmiany w naczyniach wieńcowych zaczynają się od GPZ. Na podstawie zaobserwowanych współistniejących zmian w naczyniach, można wysunąć hipotezę, że rozwój zmian miażdżycowych zaczyna się od wyżej wymienionych naczyń. Najczęstsze pary współistniejących zmian naczyniowych to : PTW – GO 12,9%, PTW – GPZ 11%, GPZ – GO 11%. W dalszej kolejności obserwujemy: GPZ – MG 5,7% oraz GPZ – DG 5,1%.

Wyniki analizowanych modeli wskazują, że GPZ wiąże się z ryzykiem kolejnej hospitalizacji na poziomie od 4% do 12% ($HR=1,04$; 95% PU [1,01-1,07] model LWA; $HR=1,12$; 95% PU [1,02-1,22] model Frailty (invgauss)). W przypadku PTW ryzyko to waha się między 6% a 13% ($HR=1,06$; 95% PU [1,03-1,09] model LWA; $HR=1,13$; 95% PU [1,04-1,23] model Frailty (invgauss)), natomiast dla GO (gałąź okalająca) ryzyko jest na poziomie między 8% a 19% ($HR=1,08$; 95% PU [1,02-1,15] model PWP-TT; $HR=1,19$; 95% PU [1,10-1,28] model WLW). Na podstawie powyższych wyników można wysnuć następujący scenariusz progresji choroby. W pierwszej kolejności możemy spodziewać się istotnej zmiany w naczyniu PTW lub GPZ. Znaczna część pacjentów będzie miała zmiany w obu naczyniach. Zatem niezależnie, które naczynie będzie wymagało interwencji jako pierwsze, można się spodziewać konieczności kolejnego zabiegu. Z drugiej strony zmiany w GO wysoce korelują zarówno z PTW jak i GPZ. Zatem, gdy obserwujemy istotną zmianę w GO, możemy się spodziewać istotnych zmian i w PTW i w GPZ. Kolejnym często występującym powiązaniem jest współistnienie zmian w naczyniach GPZ – MG (gałąź marginalna) 5,7% oraz GPZ – DG (gałąź diagonalna) 5,1%. Oznacza to, że zaobserwowanie istotnego zwężenia MG lub DG w dużej mierze jest poprzedzone zmianami w naczyniu GPZ.

Wpływ sposobu wykonania pierwszego zabiegu PCI na ryzyko wystąpienia kolejnych zabiegów PCI lub zgonu

Głównym czynnikiem wystąpienia ryzyka kolejnej hospitalizacji jest restenoza, która wystąpiła w około 4% przypadków. Według analizowanych modeli ryzyko kolejnej hospitalizacji lub zgonu w przypadku wystąpienia restenozy wzrastało od 15% do 36% (HR=1,15; 95% PU [1,03-1,28] model AG; HR=1,36; 95% PU [1,21-1,53] model PWP-TT). Natomiast analizując model indywidualnego ryzyka WLW, obserwujemy tendencję spadkową dla kolejnych zabiegów PCI. Oznacza to, że zjawisko restenozy w głównej mierze dotyczyło analizowanej grupy B. Grupa ta składała się z pacjentów, którzy mieli zabiegi PCI lub zawał przed rozpoczęciem obserwacji. Wcześniejsze implantacje stentów mogły być wystarczająco odległe w czasie, by doszło do rozwoju restenozy. Z danych literaturowych wynika, że główne czynniki ryzyka wystąpienia restenozy związane są z podwyższonymi wartościami czynników prozapalnych. Te z kolei powiązane są z występowaniem cukrzycy, nadciśnienia czy paleniem papierosów. Natomiast do proceduralnych czynników ryzyka zalicza się: zmiany wielonaczyniowe, stosowanie stentów typu BMS oraz stosowanie angioplastyki balonowej.

Czynnikiem proceduralnym ryzyka kolejnych hospitalizacji jest stosowanie stentów BMS. Co prawda tylko jeden z analizowanych modeli wskazuje na istotność tego czynnika (HR=0,97; 95% PU [0,94-0,99] model LWA). Z kolei model indywidualnego ryzyka WLW pokazuje tendencję wzrostową ryzyka wraz z liczbą wykonywanych hospitalizacji. Ponadto wykazano, że stosowanie metody „direct stenting” redukuje ryzyko wykonania kolejnych zabiegów (HR=0,90; 95% PU [0,83-0,99] model Frailty (invgauss); HR=0,95; 95% PU [0,90-0,99] model AG). Za to stosowanie POBA oraz predylatacji podnosi ryzyko kolejnej hospitalizacji. W przypadku POBA ryzyko to waha się między 9% a 17% (HR=1,09; 95% PU [0,99-1,20] model AG; HR=1,17; 95% PU [1,02-1,34] model WLW). Model indywidualnego ryzyka WLW wskazuje, że ryzyko to jest istotne już od drugiej hospitalizacji. Dla predylatacji ryzyko kolejnej hospitalizacji waha się od 3% do 11% (HR=1,03; 95% PU [1,01-1,06] model LWA; HR=1,11; 95% PU [1,01-1,22] model Frailty (invgauss)). Indywidualne ryzyko zaczyna być istotne dla pacjentów z czterema i pięcioma zabiegami.

Wpływ wyników wyjściowego elektrokardiogram i echokardiogramu serca podczas przyjęciu do szpitala na ryzyko wystąpienia kolejnego zabiegu PCI lub zgonu

Analizując oś eklektyczną serca, stwierdzono, że istotnym czynnikiem wpływającym na ryzyko kolejnej hospitalizacji lub zgonu jest prawogram, którego przyczyną może być przerost prawej komory, zmniejszona masa mięśniowa lewej komory, zmienione szlaki przewodzenia i zmiana położenia serca w klatce piersiowej. Istotne statystycznie HR uzyskano dla modelu PWP-TT oraz WLW. Występowanie prawogramu podnosi ryzyko hospitalizacji lub zgonu od 32% do 92% (HR=1,32; 95% PU [1,11-1,58] model PWP-TT; HR=1,90; 95% PU [1,43-2,50] model WLW). Model WLW indywidualnego ryzyka wskazuje, że ryzyko to wzrasta o prawie 100% dla każdej następnej hospitalizacji.

Pacjenci z migotaniem przedsionków (AF) oraz wymagający stymulacji serca, mają wyższe ryzyko kolejnych hospitalizacji lub zgonu. Dla AF ryzyko to, w zależności od zastosowanego modelu, wynosi od HR=1,13; 95% PU [1,02-1,25] model AG do HR=1,47; 95% PU [1,28-1,70] model WLW. Z modelu indywidualnego ryzyka WLW wynika, że pacjent z AF ponad trzykrotnie częściej będzie wymagał 4 lub 5 hospitalizacji w porównaniu do pacjenta bez AF. Podobny scenariusz rysuje się w przypadku pacjentów wymagających stymulacji serca. Wtedy ryzyko kolejnego zabiegu waha się od HR= 1,26; 95% PU [1,03-1,55] model AG do HR=1,78; 95% PU [1,34-2,36] model WLW.

Kolejnymi czynnikami ryzyka ponownej hospitalizacji lub zgonu jest częstość uderzeń serca oraz frakcja wyrzutowa EF%. Wartości HR wydają się niewielkie, ale należy zwrócić uwagę, że modele te wyznaczają współczynniki ryzyka przy jednostkowej zmianie częstości uderzeń serca czy EF%. W przypadku częstości uderzeń serca HR waha się między 1,01 a 1,03. Biorąc pod uwagę wzrost u pacjenta częstości uderzeń serca o 10 bpm. ryzyko to wahało by się między HR=1,10 a HR=1,30. Nie wykazano wpływu uniesienia odcinka ST, obniżenia odcinka ST, występowania ujemnych załamków T czy patologicznego załamka Q na ryzyko kolejnej hospitalizacji.

Biorąc pod uwagę wyniki echokardiografii wykazano, że istotnym czynnikiem powodującym wzrost ryzyka kolejnej hospitalizacji lub zgonu jest występowanie akinezy. Akineza podobnie jak hipokineza i zaburzenia kurczliwości była analizowana osobno dla dwóch obszarów. Obszar I – ściana przednia, przegroda międzykomorowa i koniuszek, obszar II – ściana boczna, dolna i tylna. W obu obszarach wykazano wzrost ryzyka. Dla obszaru I HR wahał się między HR=1,21; 95% PU [1,05-1,39] dla modelu AG a HR=1,67; 95% PU [1,35-2,06] dla modelu WLW.

Indywidualne ryzyko liczby hospitalizacji jest ponad dwukrotnie większe dla pacjentów z akinezą w obszarze I. W przypadku obszaru II tylko jeden z modeli – WLW wskazuje na istotny wzrost ryzyka $HR=1,32$; 95% PU $[1,07-1,60]$ model WLW. Natomiast indywidualne ryzyko liczby hospitalizacji jest podobne jak w przypadku analizy obszaru I.

Nie wykazano wpływu hipokinezy na wzrost analizowanego ryzyka. W przypadku zaburzeń kurczliwości wyniki są analogiczne jak dla występowania akinezy. Ponieważ czynnik zaburzenia kurczliwości jest złożeniem akinezy lub hipokinezy, wnioskować możemy, że to akineza jest czynnikiem powodującym wzrost ryzyka kolejnej hospitalizacji.

Wpływ rozpoznania na ryzyko wystąpienia kolejnego zabiegu PCI lub zgonu

Grupę pacjentów z chorobą niedokrwienną serca podzielono ze względu na cztery rozpoznania zawał z uniesieniem odcinka ST – STEMI, zawał bez uniesienia odcinka ST – NSTEMI, dławicę piersiową stabilną (AP) oraz dławicę piersiową niestabilną (UA). Każde z rozpoznań analizowano w systemie binarnym, tzn. w odniesieniu do wszystkich pozostałych.

Uzyskane wyniki wskazują, że przebyty zawał jest czynnikiem ryzyka kolejnej hospitalizacji lub zgonu pacjenta, niezależnie czy był to zawał typu STEMI, czy NSTEMI. Wartości HR dla STEMI wahają się między 0,96 do 1,24. Ponadto model WLW indywidualnego ryzyka kolejnej hospitalizacji pokazuje, że pacjent, który przeszedł zawał typu STEMI w porównaniu do pozostałych rozpoznań jest ponad dwukrotnie częściej narażony na trzy hospitalizacje i ryzyko to rośnie dla kolejnych hospitalizacji. Podobny schemat rysuje się w przypadku zawału typu NSTEMI. Wtedy tylko jeden model – WLW wskazuje na istotne ryzyko kolejnej hospitalizacji lub zgonu $HR=1,19$. Natomiast model indywidualnego ryzyka WLW pokazuje, że ryzyko danej liczby hospitalizacji rośnie dla trzech i więcej hospitalizacji. Oszacowane współczynniki ryzyka są mniejsze w porównaniu do STEMI.

Odwrotny schemat buduje się dla stabilnej dławicy piersiowej. W tym przypadku wartości ryzyka wahały się między $HR=0,88$; 95% PU $[0,82-0,93]$ dla modelu PWP-TT a $HR=0,93$; 95% PU $[0,90-0,97]$ dla modelu LWA. Model indywidualnego ryzyka WLW wskazuje, że redukcja ryzyka dotyczy trzech i więcej hospitalizacji.

Wpływ wybranych parametrów biochemicznych na ryzyko wystąpienia kolejnego zabiegu PCI lub zgonu.

Wykazano istotny wpływ cholesterolu całkowitego i LDL na ryzyko kolejnych hospitalizacji. Wyniki sugerują zmniejszenie ryzyka następnej hospitalizacji w przypadku wzrostu poziomu cholesterolu całkowitego jak i LDL, co jest sprzeczne z doniesieniami literaturowymi. Natomiast nie wykazano zależności między ryzykiem kolejnej hospitalizacji a poziomem cholesterolu frakcji HDL. Pomiary cholesterolu były dostępne tylko dla około 1/3 badanych pacjentów. Tak duża liczba braków mogła istotnie wpłynąć na oszacowanie współczynników wybranych modeli. Podobnie nie wykazano wpływu poziomu triglicerydów na ryzyko kolejnych hospitalizacji.

W przeciwieństwie do cholesterolu, wykazano istotny wpływ bazowego poziomu troponinu na wzrost ryzyka kolejnych hospitalizacji lub zgonu. Poziom troponin analizowano w systemie binarnym biorąc pod uwagę trzy punkty odcięcia: poziom troponinu powyżej normy, trzykrotnie powyżej normy oraz pięciokrotnie powyżej normy. Dla wszystkich punktów odcięcia uzyskano istotne współczynniki ryzyka. Niezależnie od wybranego progu, wartości HR były podobne, jednak ze wzrostem wartości punktu odcięcia wzrastała liczba modeli wskazujących statystycznie istotny wpływ troponinu na analizowane ryzyko. Wartości HR w zależności od przyjętego punktu odcięcia wahały się od 1,09 do 1,25.

Ponadto wykazano wpływ poziomu kreatyniny na ryzyko hospitalizacji. Wg analizowanych modeli jednostkowa zmiana poziomu kreatyniny wiąże się ze wzrostem ryzyka od HR=1,14; 95% PU [1,07-1,20] dla modelu AG do HR=1,29; 95% PU [1,12-1,48] dla modelu frailty (invgauss).

Analiza wielowymiarowa

Oprócz analizy jednoczynnikowej, w kolejnym kroku wykonano analizę wielowymiarową. Analiza wielowymiarowa pozwala na wyłonienie czynników, które są najsilniej związane ze zmienną zależną i jednocześnie najmniej skorelowane z pozostałymi zmiennymi objaśniającymi. W wyniku takiej analizy pozbywamy się tych zmiennych objaśniających, które są redundantne, to znaczy silnie skorelowane ze sobą, przez co niosą tę samą informację. Wartością dodaną takich modeli jest oszacowanie skorygowanych czynników ryzyka po uwzględnieniu współwystępowania innych czynników.

Sześć modeli pozwoliło na wyłonienie najsilniejszych czynników wpływających na ryzyko kolejnej hospitalizacji. Jedynie model frailty, w którym czynnik losowy był modelowany przy pomocy rozkładu gamma nie pozwolił na zbudowanie jakiegokolwiek modelu wielowymiarowego.

Do najsilniejszych czynników kolejnej hospitalizacji należą: zawał w wywiadzie, PCI w wywiadzie, miażdżyca obwodowa, PChN oraz POChP. Natomiast wyniki uzyskane na podstawie koronarografii przed pierwszym zabiegiem PCI wskazują, że najważniejszymi czynnikami ryzyka kolejnych zabiegów PCI są istotne zwężenia w GO, GPZ, PTW. W badanej grupie najczęściej występowały zwężenia w tętnicy wieńcowej prawej oraz gałęzi przedniej zstępującej. Częste współwystępowanie zwężeń GO – PTW, GO – GPZ oraz GPZ – MG świadczą o tym, że pacjent ma zmiany wielonaczyniowe. Kolejnym czynnikiem ryzyka jest występowanie restenozy. Natomiast wśród czynników uzyskanych EKG są prawogram osi elektrycznej serca oraz występowanie AF.

Spośród wszystkich analizowanych modeli najbardziej wydajny w sensie ilości zidentyfikowanych czynników ryzyka okazał się model WLW, model najmniej dedykowany dla tego typu danych. Co więcej, wyniki uzyskane przy pomocy tego modelu są zgodne z przypuszczeniami co do ryzyka kolejnych hospitalizacji. Podobne rezultaty uzyskiwano przy analizie powyższych czynników za pomocą powszechnie stosowanych modeli (model regresji Coxa, model regresji logistycznej), biorąc pod uwagę ryzyko zgonu, powikłań lub złożonych punktów końcowych np. MACE. Nie mniej jednak modele te opierają się na analizach do pierwszego zdarzenia. Ignorują pozostałe zdarzenia przez co nie biorą pod uwagę skorelowania zdarzeń między sobą.

Spośród 60 analizowanych czynników, 38 zostało uznanych za istotne statystycznie przez model WLW. Drugim co do ilości zidentyfikowanych istotnych czynników (25) ryzyka jest model AG, model o najostrzejszych założeniach co do niezależności poszczególnych zdarzeń. Na trzecim miejscu mamy dopiero model, który wg teorii jest najbardziej wskazany do tego typu danych. Oba modele PWP były równie „wydajne” jak model LWA i frailty model z efektem losowym o rozkładzie odwrotnym Gaussa. Modele te zidentyfikowały od 18 do 20 istotnych czynników. Najgorszym okazał się frailty model z efektem losowym o rozkładzie gamma identyfikując tylko dwa czynniki.

Wszystkie modele były testowane na tych samych danych 3397 pacjentów. Zaskakiwać może ich zróżnicowana „czułość” w identyfikacji istotnych czynników ryzyka, która wynika z matematycznej struktury danego modelu. Osoby nieznające niuansów statystycznych mogą mieć problem z wyborem odpowiedniego modelu. Analizując uzyskane wyniki można stwierdzić, że dla oceny wpływu danej strategii terapeutycznej na przebieg choroby z jej różnorakimi

(jakościowo i ilościowo) zdarzeniami w określonym przedziale czasowym u tego samego pacjenta polecany jest model WLW, który jest jednak stosowany stosunkowo rzadko. Przewagą modelu WLW jest liczba obserwacji, która wynika z generowania fikcyjnych rekordów, które nie wystąpiły u danego pacjenta a które muszą zostać zakodowane. Wyższa liczba obserwacji zawęża przedziały ufności. Z drugiej strony badania symulacyjne wskazały, że dla tych samych danych model WLW charakteryzuje się mniejszą mocą. Przyczyną tego są wysokie odchylenia standardowe oszacowanych współczynników HR. Modele AG i PWP charakteryzują się bardzo podobnymi wartościami oszacowanych HR, odchylen standardowych i mocy. Jednak w przypadku, gdy obserwowane są wysokie przyrosty hazardu dla kolejnych zdarzeń, model PWP-GT lepiej wychwytuje te zmiany dając wyższe wartości oszacowanego efektu w porównaniu do innych modeli. Pomimo trudności w interpretacji oszacowanego efektu w postaci ogólnego ryzyka kolejnej hospitalizacji, to właśnie ten model powinien być rekomendowany do stosowania w przypadku analizy zdarzeń wielokrotnych tego samego typu, jak kolejna hospitalizacja, wznowa nowotworu, czy kolejna infekcja. Nie oznacza to, że pozostałe modele są bezużyteczne. Dla pewnych struktur danych mogą one okazać się równie dobre, a nawet lepsze. Dlatego warto wybierać kilka modeli jednocześnie. Natomiast model WLW warto wykorzystać jako czułą metodę wykrywania istotnych czynników ryzyka, które przy dostatecznej liczebności badanej grupy zostaną potwierdzone przez modele rekomendowane z metodologicznego punktu widzenia.

Omówiona praca ma nie tylko aspekt naukowy, ale także dydaktyczny. W części materiały i metody opisane są zastosowane modele zdarzeń wielokrotnych wraz z szczegółowym opisem sposobu przygotowania danych to takiej analizy. Ponadto podano przykładowe składnie komend analizowanych modeli w programie STATA .

Na podstawie przeprowadzonych badań wysunięto następujące wnioski:

1. Analizując czynniki uzyskane na podstawie historii chorobowej pacjentów stwierdzono, że najważniejszymi czynnikami wpływającymi na ryzyko kolejnych hospitalizacji lub zgonu są: przebyty zawał, przebyty zabieg PCI, POChP, PChN oraz cukrzyca.
2. Na podstawie danych uzyskanych z koronarografii wykazano, że najważniejszymi czynnikami ryzyka kolejnych hospitalizacji lub zgonu są krytycznie zmienione GPZ, PWT, GO oraz MG. Zdiagnozowanie zmian krytycznych w GO lub MG jest silnym predyktorem zmian wielonaczyniowych u pacjentów.

3. Analizując procedury około zabiegowe PCI stwierdzono, że czynnikami ryzyka kolejnych hospitalizacji jest predylatacja, POBA oraz wystąpienie restenozy w stencie.
4. Wśród czynników analizowanych na podstawie elektrokardiografii najsilniejszymi czynnikami kolejnych hospitalizacji jest migotanie przedsionków oraz prawogram osi elektrycznej serca.
5. Spośród 60 analizowanych czynników, w zależności od zastosowanego modelu wykazano od 2 do 38 istotnych czynników ryzyka kolejnych hospitalizacji. Najbardziej efektywnym modelem okazał się model WLW. Drugim, co do ilości zidentyfikowanych istotnych czynników ryzyka jest model AG. Na trzecim miejscu plasują się modele: PWP-TT, PWP-GT model LWA i frailty model z efektem losowym o rozkładzie odwrotnym Gaussa. Najgorszym okazał się frailty model z efektem losowym o rozkładzie gamma.

Wykaz cytowanej literatury

1. Benjamin, E.J., et al., Heart disease and stroke statistics-2018 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 2018. 137(12): p. e67-e492.
2. TIME Investigators, Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *The Lancet*, 2001. 358(9286): p. 951-957.
3. Aronow, W.S., Approach to symptomatic coronary disease in the elderly: TIME to change. *The Lancet*, 2001. 358(9286): p. 945-946.
4. Rodriguez, F., et al., Association of statin adherence with mortality in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiology*, 2019, online first.
5. Park, J.G. and G.T. Oh, Current pharmacotherapies for atherosclerotic cardiovascular diseases. *Archives of Pharmacol Research*, 2019, online first.
6. Collins, R., et al., Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *The Lancet*, 2016. 388(10059): p. 2532-2561.
7. Bruckner G., Fatty Acids and Cardiovascular Disease. In: Fatty acids in foods and their health implications. Chow, C.K., (ed.), 2007: CRC press, pp. 1061-1084
8. Restrepo, B.J. and M. Rieger, Denmark's policy on artificial *trans* fat and cardiovascular disease. *American Journal of Preventive Medicine*, 2016. 50(1): p. 69-76.
9. Ganguly, R. and G.N. Pierce, Trans fat involvement in cardiovascular disease. *Molecular Nutrition Food Research*, 2012. 56(7): p. 1090-1096.
10. Willett, W.C., Trans fatty acids and cardiovascular disease—epidemiological data. *Atherosclerosis Supplements*, 2006. 7(2): p. 5-8.
11. Mozaffarian, D., Trans fatty acids – Effects on systemic inflammation and endothelial function. *Atherosclerosis Supplements*, 2006. 7(2): p. 29-32.
12. Simopoulos, A.P., The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2002. 56(8): p. 365-379.
13. Mozaffarian, D. and J.H.Y. Wu, Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: Effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *Journal of the American College of Cardiology*, 2011. 58(20): p. 2047-2067.
14. Zheng, J., et al., Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. *Public Health Nutrition*, 2012. 15(4): p. 725-737.
15. Ajith, T.A. and T.G. Jayakumar, Omega-3 fatty acids in coronary heart disease: Recent updates and future perspectives. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 2019. 46(1): p. 11-18.

16. Amiano, P., et al., Intake of total omega-3 fatty acids, eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and risk of coronary heart disease in the Spanish EPIC cohort study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2014. 24(3): p. 321-7.
17. Oomen, C.M., et al., Fish consumption and coronary heart disease mortality in Finland, Italy, and The Netherlands. *American Journal Of Epidemiology*, 2000. 151(10): p. 999-1006.
18. Whelton, S.P., et al., Meta-analysis of observational studies on fish intake and coronary heart disease. *The American Journal of Cardiology*, 2004. 93(9): p. 1119-23.
19. He, K., et al., Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation*, 2004. 109(22): p. 2705-11.
20. Lamb, M.M., et al., Sugar intake is associated with progression from islet autoimmunity to type 1 diabetes: The diabetes autoimmunity study in the young. *Diabetologia*, 2015. 58(9): p. 2027-34.
21. Janket, S.J., et al., A prospective study of sugar intake and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*, 2003. 26(4): p. 1008-15.
22. Wilson, P.W., Diabetes mellitus and coronary heart disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 1998. 32(5): p. 89-100.
23. Lakier, J.B., Smoking and cardiovascular disease. *The American Journal of Medicine*, 1992. 93(1A): p. S8-S12.
24. Lidegaard, Ø., Smoking and use of oral contraceptives: Impact on thrombotic diseases. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1999. 180(6): p. S357-S363.
25. Roy, S., Effects of smoking on prostacyclin formation and platelet aggregation in users of oral contraceptives. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1999. 180(6): p. S364-S368.
26. Danesh, J., et al., Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease. Meta-analyses of prospective studies. *JAMA*, 1998. 279(18): p. 1477-1482.
27. Corrao, G., et al., Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction*, 2000. 95(10): p. 1505-1523.
28. McFadden, C.B., et al., Systematic review of the effect of daily alcohol intake on blood pressure. *American Journal of Hypertension*, 2005. 18(2): p. 276-86.
29. Ronksley, P.E., et al., Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: A systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2011. 342: p. d671.
30. Zhao, J., et al., Alcohol consumption and mortality from coronary heart disease: An updated meta-analysis of cohort studies. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 2017. 78(3): p. 375-386.
31. Piepoli, M.F., et al., 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*, 2017. 38(7): p. 547-612.
32. Ganguly, P. and S.F. Alam, Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutrition Journal*, 2015. 14: p. 6-6.
33. Boschetto, P., et al., Link between chronic obstructive pulmonary disease and coronary artery disease: Implication for clinical practice. *Respirology*, 2012. 17(3): p. 422-431.
34. Mascarenhas, J., et al., Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure. Prevalence, therapeutic and prognostic implications. *American Heart Journal*, 2008. 155(3): p. 521-525.
35. Yoshihisa, A., et al., Cardiovascular function and prognosis of patients with heart failure coexistent with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Cardiology*, 2014. 64(4): p. 256-264.
36. Smith Jr S.C., et al., AHA/ACC secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 Update a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2011. 124(22): p. 2458-2473.
37. Piepoli, M.F., et al., Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *The European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2010. 7(1): p. 1-17.
38. Keeley, E.C., et al., Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *The Lancet*, 2003. 361(9351): p. 13-20.
39. Mehta, S.R., et al., Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA*, 2005. 293(23): p. 2908-2917.
40. Fox, K.A.A., et al., Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: A meta-analysis of individual patient data. *Journal of the American College of Cardiology*, 2010. 55(22): p. 2435-2445.

41. Boden, W.E., et al., Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *New England Journal of Medicine*, 2007. 356(15): p. 1503-1516.
42. Wijeyesundera, H.C., et al., Comparative-effectiveness of revascularization versus routine medical therapy for stable ischemic heart disease: A population-based study. *Journal of General Internal Medicine*, 2014. 29(7): p. 1031-1039.
43. Hueb, W., et al., The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): A randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: One-year results. *Journal of the American College of Cardiology*, 2004. 43(10): p. 1743-1751.
44. Hueb, W., et al., Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II). *Circulation*, 2010. 122(10): p. 949-957.
45. Weintraub, W.S., et al., Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. *New England Journal of Medicine*, 2008. 359(7): p. 677-687.
46. Brooks Maria, M., et al., Health status after treatment for coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes trial. *Circulation*, 2010. 122(17): p. 1690-1699.
47. Dagenais Gilles, R., et al., Effects of optimal medical treatment with or without coronary revascularization on angina and subsequent revascularizations in patients with type 2 diabetes mellitus and stable ischemic heart disease. *Circulation*, 2011. 123(14): p. 1492-1500.
48. Pursnani, S., et al., Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 2012. 5(4): p. 476-490.
49. Bangalore, S., et al., percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy for prevention of spontaneous myocardial infarction in subjects with stable ischemic heart disease. *Circulation*, 2013. 127(7): p. 769-781.
50. Bangalore, S., et al., Bare metal stents, durable polymer drug eluting stents, and biodegradable polymer drug eluting stents for coronary artery disease: Mixed treatment comparison meta-analysis. *British Medical Journal*, 2013. 347: p. f6625.
51. Thomas, S., et al., A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials Comparing Percutaneous Coronary Intervention With Medical Therapy in Stable Angina Pectoris. *Canadian Journal of Cardiology*, 2013. 29(4): p. 472-482.
52. Schömig, A., et al., A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008. 52(11): p. 894-904.
53. Jeremias, A., et al., The impact of revascularization on mortality in patients with nonacute coronary artery disease. *The American Journal of Medicine*, 2009. 122(2): p. 152-161.
54. Zellweger, M.J., et al., Value and limitations of target-vessel ischemia in predicting late clinical events after drug-eluting stent implantation. *The Journal of Nuclear Medicine*, 2008. 49(4): p. 550-556.
55. Valgimigli, M., et al., Effects of cobalt-chromium everolimus eluting stents or bare metal stent on fatal and non-fatal cardiovascular events: patient level meta-analysis. *British Medical Journal*, 2014. 349: p. g6427.
56. Palmerini, T., et al., Clinical outcomes with bioabsorbable polymer- versus durable polymer-based drug-eluting and bare-metal stents: Evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 2014. 63(4): p. 299-307.
57. Windecker, S., et al., Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *British Medical Journal*, 2014. 348: p. g3859.
58. Gada, H., et al., Meta-analysis of trials on mortality after percutaneous coronary intervention compared with medical therapy in patients with stable coronary heart disease and objective evidence of myocardial ischemia. *The American Journal of Cardiology*, 2015. 115(9): p. 1194-1199.
59. Iqbal, J., et al., Optimal medical therapy improves clinical outcomes in patients undergoing revascularization with percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting. *Circulation*, 2015. 131(14): p. 1269-1277.
60. Naderi, S.H., et al., Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: Meta-analysis on 376,162 patients. *The American Journal of Medicine*, 2012. 125(9): p. 882-887.
61. Kocas, C., et al., Percutaneous coronary intervention vs. optimal medical therapy – the other side of the coin: medication adherence. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2013. 38(6): p. 476-479.

4.3. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

4.3.1. Przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych z zakresu biologii medycznej

Po ukończeniu studiów magisterskich na Wydziale Matematyki i Informatyki Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza rozpocząłem pracę zawodową na stanowisku asystenta w Katedrze i Zakładzie Informatyki i Statystyki Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. W początkowym okresie swojej pracy nawiązałem współpracę z Pracownią Pielęgniarstwa Społecznego Akademii Medycznej z Poznaniu, w szczególności z dr Dorotą Talarską. Badania te dotyczyły wpływu bólów migrenowych, napięciowych bólów głowy oraz występowania padaczki na jakość życia młodzieży szkolnej. Do oceny jakości życia posługiwaliśmy się kwestionariuszami – Pediatric Quality of life (The PedsQL4.0™) oraz Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE). Moim zadaniem było budowanie bazy danych oraz analiza statystyczna. Oprócz analizy porównawczej zajmowałem się walidacją - oceną trafności i rzetelności polskiej wersji wyżej wymienionych kwestionariuszy. W wyniku tej współpracy powstały prace: A.1.4., A.1.6., A.1.7, A.1.8, A.1.9, A.1.10 (załącznik 4). W tym samym czasie nawiązałem współpracę z pracownikami Katedry Biochemii i Analizy Żywności, Akademii Rolniczej im. A. Cieszkowskiego w Poznaniu, gdzie pełniłem funkcję doradcy statystycznego dla pracowników Katedry. Dla pracowników tej Katedry przeprowadziłem szkolenie z analizy danych – kurs statystyczny. W ramach współpracy naukowej powstały prace: A.1.2, A.1.3, A.1.5. W ramach pracy we własnej Katedrze pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Jerzego A. Moczko rozwijałem swoją wiedzę z zakresu analizy danych chronobiologicznych jak i analizy sygnałów i obrazów. W 2007 roku obroniłem pracę doktorską pt.: „Ocena i zastosowanie modelu cosinorowego do analizy zmienności rytmu dobowego ciśnienia tętniczego krwi u kobiet w ciąży”, której promotorem był prof. dr hab. n. med. Jerzy A. Moczko.

Od samego początku pracy brałem także aktywny udział w przygotowywaniu i prowadzeniu zajęć ze studentami na wszystkich wydziałach Akademii Medycznej z takich przedmiotów jak: Podstawy Informatyki, Technologie Informacyjne, Biostatystyka, Matematyka na studiach stacjonarnych jak i niestacjonarnych. Ponadto w ramach Centrum Nauczania w Języku Angielskim prowadziłem zajęcia z przedmiotów Biostatistics oraz Introduction to Biostatistics w języku angielskim dla dwóch programów nauczania: studentów studiujących w ramach 4 i 6 letnich studiów medycznych.

4.3.2. Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych z zakresu biologii medycznej

Praca w zespole prof. dr hab. n. med. Jerzego A. Moczko pozwoliła mi na poszerzenie wiedzy dotyczącej metod statystycznych stosowanych w analizie danych medycznych. Uczestnictwo w wielu specjalistycznych seminariach, szkoleniach oraz kursach np. „Linear mixed effects models and meta-analysis. Basic concepts and applications”, „Statistical methods and models for analysis of multiple events and competing risks data”, „The Warsaw Systematic Review Course” oraz ukończenie Studiów Podyplomowych pod patronatem SAS Institute „Zaawansowane techniki analityczne w biznesie” na Uniwersytecie Ekonomicznym w Poznaniu, gdzie uzyskałem certyfikat „Analityk statystyczny SAS” przyczyniły się do wypracowania własnego warsztatu oraz ukształtowania oryginalnych zainteresowań badawczych, które następnie zaowocowały współpracą z wieloma ośrodkami naukowymi nie tylko z rodzimej Uczelni.

Od 2008 roku współpracuję z Katedrą i Zakładem Medycyny Rodzinnej, kierowaną przez prof. dr hab. n. med. Wandę Horst-Sikorską. Współpraca ta dotyczyła ryzyka wystąpienia osteoporozy u kobiet po menopauzie, a szczególnie złamań kręgowych oraz pozakręgowych w zależności od występowania danych polimorfizmów genu receptora witaminy D. Wykazano, że niskoenergetyczne złamania są skorelowane z obecnością alleli a, b i T polimorfizmów Apal, BsmI oraz TaqI genu VDR. Badano także wpływ polimorfizmu genu osteoprotegeryny (OPG) na gęstość mineralną kości wskazując na asocjacje AA 245 OPG z występowaniem prawidłowej wartości mineralnej gęstości kości. W kręgu naszego zainteresowania był także polimorfizm Sp1 genu COL1A1, który wg. danych literaturowych jest wyznacznikiem zmian struktury przestrzennej kości. Wykazaliśmy, że u kobiet postmenopauzalnych zachowana jest równowaga Hardiego-Weinberga genotypów COL1A Sp1 oraz, że nie ma związku między polimorfizmami COL1A a mineralną gęstością kości. W ramach tej współpracy dokonano oceny przydatności kalkulatorów FRAX oraz Nguyena do oceny ryzyka złamania niskoenergetycznego oraz kwalifikacji do rozpoczęcia terapii u kobiet z osteoporozą postmenopauzalną. Zastosowana analiza krzywych ROC pozwoliła na wyznaczenie optymalnych punktów odcięcia dla danych kalkulatorów, kwestionując jednocześnie dotychczasowe przyjęte progi ryzyka złamania. Uczestnictwo w szkoleniu pt.: Linear mixed effects models and meta-analysis odbytym w Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie oraz współpraca z dr Joanną Dytfeld zaowocowała publikacją meta-anlizy na temat ryzyka wystąpienia niskoenergetycznych złamań u

postmenopauzalnych kobiet z współistniejącą cukrzycą typu drugiego. Ponadto z pracownikami Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej brałem udział w projekcie PIUPOZ „*Poprawa Jakości Usług Medycznych POZ w Wielkopolsce*”. Projekt finansowany był przez Mechanizm Finansowy Europejskiego Obszaru Gospodarczego oraz Norweski Mechanizm Finansowy. Współpraca ta zaowocowała publikacjami w czasopismach naukowych znajdujących się w bazie *Journal Citation Reports*, wymienionych w części A wykazu MNiSzW (B.1.1, B.1.2, B.1.12, B.1.21, B.1.49) oraz w czasopismach wymienionych w części B wykazu MNiSzW, a także komunikatami na konferencjach krajowych i międzynarodowych (B.2.2, B.2.23, B.6.12, B.6.26, B.6.36, B.6.41, B.6.45, B.6.65, B.6.66, B.6.67, B.6.68, B.6.69, B.6.71, B.6.73, B.6.92, B.6.94, B.6.102, B.6.109).

Od 2012 roku zacząłem współpracę z Katedrą i Kliniką Gastroenterologii, Dietetyki i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, a także Instytutem Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu. Współpraca ta miała na celu badanie udziału wybranych cytokin i genów warunkujących osteoporozę w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. Nieswoiste choroby zapalne jelit z powodu zaburzeń wchłaniania, ograniczeń dietetycznych jak i stosowanych leków może prowadzić do wtórnej postaci osteoporozy. Głównym celem badań była analiza związku polimorfizmu c-223C>T (rs2073617) genu *TNFRSF11B* kodującego osteoprotegerynę, polimorfizmu c.29C>T (rs1800470) genu *TGFB1* kodującego transformujący czynnik wzrostu beta-1 (TGBF1) i polimorfizmu c.570A>T genu *BMP2* kodujące białko morfogenetyczne kości (BMP-2) z gęstością mineralną kości. Ponadto oceniano profil cytokinowy interleukiny-1 β (IL-1 β), interleukiny-4 (IL-4), interleukiny-10 (IL-10), interleukiny-13 (IL-13), interleukiny-17 (IL-17), osteoprotegeryny (OPG), oraz rozpuszczalnego ligandu aktywatora receptora jądrowego czynnika κ B (s-RANKL) w odniesieniu do zaburzeń metabolizmu kostnego u chorych z chorobą Leśniowskiego Crohna (ChLC) oraz chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG). Wyniki badanych grup pacjentów odnoszono do grupy kontrolnej – grupa zdrowych ochotników. Wyniki badań przedstawiono w krajowych (B.2.33) i międzynarodowych (B.1.51, B.1.85, B.1.92, B.1.105, B.1.106, B.1.109) czasopismach naukowych (Polish Archives of Internal Medicine, Endocrine-Related Cancer, Advances in Clinical and Experimental Medicine, Molecular Biology Reports, Journal of Physiology and Pharmacology, Calcified Tissue International) oraz w postaci doniesień konferencyjnych (B.6.23, B.6.30, B.6.31, B.6.32, B.6.52, B.6.81, B.6.85, B.6.86, B.6.87, B.6.88, B.6.89, B.6.90, B.6.102, B.6.104, B.6.105, B.6.106, B.6.107, B.6.108, B.6.109).

Jednocześnie współpracowałem z Kliniką Psychiatrii Dorosłych, gdzie z zespołem prof. dr hab. n. med. J. Rybakowskiego zajmowałem się wpływem leków stosowanych w chorobie dwubiegunowej na poziomy wybranych cytokin oraz ekspresją mRNA markerów nerwowych komórek macierzystych we krwi obwodowej. Ponadto zajmowaliśmy się markerami uszkodzenia nerek u pacjentów leczonych litem. Poza analizą danych biochemicznych w naszym kręgu zainteresowań były zaburzenia rytmów biologicznych u pacjentów z chorobą dwubiegunową biorąc pod uwagę zaburzenia okołodobowe snu jak i dziennej aktywności życiowej. W tym celu zaadaptowaliśmy na polskie warunki kwestionariusze BRAIN (The Biological Rythms Interview of Assesment in Neuropsychiatry), CSM (Composite Scale of Morningness), SWPAQ (The Sleep-Weake Pattern Assesment Questionnaire) oraz TEMPS-A (The Treatment Scale of Memphis, Pisa, Paris, and San Diego – Autoquestionnaire). Kwestionariusz BRAIN był po raz pierwszy przetłumaczony, zwalidowany pod względem zgodności wewnętrznej oraz zaadaptowany do analizy polskich pacjentów. W ramach tej współpracy powstały prace opublikowane w takich czasopismach jak: Neuropsychobiology, Medical Science Monitor, Journal of Affective Disorders, The Journal of ECT, Revista Brasileira de Psiquiatria, Pharmacological Reports, Psychiatria Polska (B.1.14, B.1.15, B.1.17, B.1.23, B.1.59, B.1.65, B.1.70, B.1.71, B.1.73, B.1.80, B.2.41, B.2.42).

W tym samym okresie nawiązałem współpracowałem z Kliniką Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Nabytych Niedoborów Odporności, w szczególności z dr Maciejem Burą. Badania dotyczyły poszukiwań źródeł i czynników socjodemograficznych występowania zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu A i E oraz szukanie przyczyn wzrastającej epidemii HAV w Wielkopolsce. Stwierdzono częste koinfekcje między HAV i chorobami przenoszonymi drogą płciową (kiła, HIV), szczególnie u mężczyzn. Wynikiem tej współpracy są publikacje głównie z listy JCR w czasopismach: Annals of Agricultural and Environmental Medicine, Advances in Clinical and Experimental Medicine, International Journal of Infectious Diseases, Polish Journal of Microbiology, Journal of Medical Virology (B.1.13, B.1.35, B.1.87, B.1.88, B.1.97, B.1.101, B.1.103, B.2.39) oraz materiały konferencyjne (B.6.28, B.6.33, B.6.53, B.6.54, B.6.55, B.6.58).

Od wielu lat współpracuję także z Katedrą i Kliniką Kardiologii, gdzie głównym nurtem zainteresowań były powikłania krwotoczne oraz sercowo naczyniowe występujące u pacjentów po angioplastyce wieńcowej. W ramach tej współpracy powstały między innymi trzy meta-analizy. Pierwsza z nich dotyczyła stosowanej terapii przeciwplatekowej/przeciwwązrowej. W pracy szczegółowo omówiono wyniki dostępnych zrandomizowanych badań klinicznych (WOEST, ISAR-REACT, PIONEER oraz REDUAL), które porównywały potrójną terapię

przeciwwkrzepową z podwójną. Sporządzona na potrzeby tej publikacji meta-analiza wykazała istotną redukcję powikłań krwotocznych przy stosowaniu terapii podwójnej (antagonista witaminy K + jeden lek przeciwplatek) w porównaniu z potrójną (antagonista witaminy K + dwa leki przeciwplatekowe). Ponadto terapia podwójna w porównaniu z potrójną nie skutkowała zwiększoną liczbą powikłań złożonego punktu końcowego MACE (śmierć, zawał lub udar). Druga z meta-analiz dotyczyła oceny klinicznej skuteczności biwalirudyny w porównaniu z terapią łączącą heparynę (niefrakcjonowaną [UFH] lub drobnocząsteczkową) z antagonistami receptora glikoproteiny (GP) IIb/IIIa. W pracy analizowano wpływ zastosowanego leczenia na złożone punkty końcowe NACE (śmierć, zawał, nieplanowana rewaskularyzacja lub krwawienie krwotoczne) i MACE. Stosowanie biwalirudyny istotnie redukowało ryzyko NACE, nie mniej jednak zwiększało częstość występowania zawałów, zakrzepów w stencie oraz złożonego punktu końcowego MACE. Kolejna z meta-analiz dotyczyła wpływu dodania trimetazydyny do terapii farmakologicznej na śmiertelność u pacjentów z upośledzeniem funkcji skurczowej lewej komory. Analiza wykazała istotną redukcję śmiertelności, a krzywe Kaplana-Meiera wskazywały na istotne redukcje zarówno ogólnej śmiertelności, śmierci sercowej jak i redukcję konieczności ponownej hospitalizacji z przyczyn kardiologicznych. Kolejna tematyka dotyczyła łączenia ryzyka mózgowych zdarzeń niedokrwiennych u pacjentów przechodzących angioplastykę wieńcową z występowaniem nadreaktywności płytek krwi. Analizując polimorfizmy CYP2C19 powiązano ryzyko udaru niedokrwiennego z allelem (*2/*2). Współpracując z II Kliniką Kardiologii analizowałem czynniki wpływające na ryzyko zgonu lub ponownej hospitalizacji pacjentów z niewydolnością serca. Jednowymiarowy i wielowymiarowy model regresji proporcjonalnego hazardu Coxa wykazał, że głównymi czynnikami zgonu lub ponownej hospitalizacji były: hospitalizacji powyżej 7 dni, przewlekła choroba nerek, niska frakcja wyrzutowa oraz III i IV klasa niewydolności wg NYHA. Wieloletnia współpraca w Katedrę Kardiologii pozwolił mi nawiązać współpracę z Oddziałem Kardiologii Wielospecjalistycznego Szpitala Samodzielnego Publicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej w Nowej Soli, co zaowocowało powstaniem monografii, która jest przedmiotem mojego postępowania habilitacyjnego.

W ramach współpracy z Klinikami i oddziałami Kardiologii opublikowano prace między innymi w czasopiśmie: *European Journal of Heart Failure*, *Cardiology*, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, *Thrombosis Research*, *Kardiologia Polska* (B.1.46, B.1.50, B.1.76, B.1.79, B.1.90, B.1.98, B.1.108, B.2.22, B.2.43) oraz materiałami konferencyjnymi (B.3.3, B.6.43, B.6.44, B.6.48, B.6.49, B.6.77, B.6.97).

Poza współpracą z Katedrami i Klinikami macierzystego Uniwersytetu kontynuowałem współpracę z innymi jednostkami Naukowymi.

Współpracując z Oddziałem Poznańskim Instytutu Hodowli i Aklimatyzacji Roślin w Radzikowie oraz z Uniwersytetem Przyrodniczym w Poznaniu zajmowałem się wpływem środowiska i genotypu na zawartość tokoferoli i plastochromanolu-8 (PC-8). Przedmiotem badań była populacja linii podwojonych haploidów (DH) rzepaku ozimego (*Brassica napus* L.) otrzymanych metodą kultury *in vitro* izolowanych mikrospor. Materiał biologiczny stanowiły nasiona 25 różnych linii DH (populacja ZxH), nasiona 17 różnych linii DH (populacja HxZ) oraz dwie linie rodzicielskie. Wykorzystując modele mieszane jak i komponenty wariancyjne analizowałem wpływ genotypu oraz środowiska na zmienność zawartości poszczególnych tokoferoli oraz PC-8. Zmienność środowiskowa jak i interakcja genotyp x środowisko okazały się statystycznie istotne dla wszystkich analizowanych parametrów (zawartość poszczególnych tokoferoli i PC-8). W wyniku analizy wyłoniono stabilne oraz niestabilne linie DH, a wysokie współczynniki h^2 (odziedziczalność) dla α -T, γ -T oraz PC-8 pozwoliły na selekcję genotypów o stabilnej ekspresji cech. W wyniku tej współpracy powstały prace opublikowane w *Industrial Crops & Products* oraz *Journal of the Science of Food and Agriculture* (B.1.38, B.1.102). W ramach dalszej współpracy z Uniwersytetem Przyrodniczym w Poznaniu zajmowałem się też statystycznymi metodami planowania doświadczeń, tak zwane plany Boxa-Behnkena, które szczególnie użyteczne są wtedy, gdy wykonanie pomiarów jest kosztowne. Razem z zespołem dr inż. Agnieszki Makowskiej określono wpływ dodatku ferrytyny pochodzenia roślinnego, wilgotności oraz temperatury na jakość chrupek kukurydzianych oraz na stabilność związków żelaza (B.1.99). Współpracując z dr hab. Dorotą Piasecką-Kwiatkowską z Katedry Biochemii i Analizy Żywności uczestniczyłem jako wykonawca w grantie finansowanym z funduszy MNiSzW (2009-2010) pt.: „Zastosowanie elektroforezy natywnej do wykrywania ukrytego porażenia ziarna zbóż wołkiem zbożowym” gdzie byłem odpowiedzialny za analizę uzyskanych danych oraz przygotowanie sprawozdania, a wyniki opublikowano w czasopismach *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* oraz *Journal of Stored Products Research* (B.1.19, B.1.29). We współpracy z Katedrą Biochemii i Analizy Żywności (dr hab. Aleksander Siger) prowadzono badania dotyczące tłoczenia olejów z nasion rzepaku, które wcześniej poddano obróbce termicznej. W ostatnich latach oleje tłoczone na zimno cieszą się coraz większą popularnością. Powodów tego można upatrywać we wzroście zainteresowania społeczeństwa wartością żywieniową olejów tłoczonych na zimno, pozyskiwanych w wyniku tłoczenia

mechanicznego wykluczającego zastosowanie procesu rafinacji. Najnowsze doniesienia wskazują na duży potencjał wstępnej obróbki termicznej nasion na zwiększenie wartości odżywczej olejów, nie tylko w wyniku ułatwionej ekstrakcji związków biologicznie aktywnych podczas tłoczenia, ale również poprzez powstawanie związków o działaniu przeciwutleniających, wydłużających stabilność oksydacyjną olejów, co potwierdzono analizą statystyczną (ANOVA, PCA). Oleje uzyskane z nasion prażonych charakteryzowały się odmiennym profilem sensorycznym, a ogólna ich ocena była wyższa niż oleju z nasion nieprażonych. Stwierdzono także, że oleje reszkowe uzyskane z wyłoków różnią się pod kątem zawartości substancji biologicznie aktywnych od olejów tłoczonych na zimno, co potwierdzono wykorzystując analizę składowych głównych (PCA). Owocem tej współpracy są prace opublikowane w *European Journal of Lipid Science and Technology* (B.1.52, B.1.66). W 2014 roku nawiązałem współpracę z Łotewskim Państwowym Instytutem Uprawy Owoców w Dobeles (obecnie Institute of Horticulture, Latvia University of Agriculture). Z zespołem dr Daliji Segliny uczestniczyłem w badaniach dotyczących projektowania żywności funkcjonalnej z wykorzystaniem produktów odpadowych oraz w badaniach dotyczących metod pozwalających na identyfikację różnych gatunków kaw (*Coffea* L.) m. in. poprzez analizę zawartości tokochochromanoli. Współpraca zaowocowała publikacjami w czasopismach z listy JCR: *European Food Research and Technology* (B.1.54) oraz *Industrial Crops and Products* (B.1.42).

4.4. Podsumowanie dorobku naukowo-badawczego

W trakcie swojej pracy po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych z zakresu biologii medycznej czterokrotnie byłem wyróżniany przez J.M. Rektora Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, nagrodami indywidualnymi i zespołowymi za oryginalne i twórcze osiągnięcia naukowe udokumentowane publikacjami. Mój całkowity dorobek naukowy wg punktacji MNiSzW wynosi 2995,5 punktów (wg analizy bibliometrycznej Biblioteki Głównej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu całkowity dorobek obejmujący również monografie wynosi 3044 punktów – załącznik nr 7). Sumaryczny Impact Factor (IF) dla opublikowanych prac wynosi 223,534. Liczba cytowań z pominięciem autocytowań wg bazy Web of Science Core Collection – 623. Index Hirscha -14.

Dotychczas opublikowałem 299 prac, z czego 279 po uzyskaniu stopnia doktora. Na dorobek składa się:

Dotychczas opublikowałem 299 prac, z czego 279 po uzyskaniu stopnia doktora. Na dorobek składa się:

- 110 (110 po uzyskaniu stopnia doktora) artykułów w czasopismach uwzględnionych w bazie JCR,
- 57 (47 po uzyskaniu stopnia doktora) artykułów w czasopismach obecnie nieposiadających współczynnika wpływu IF, wymienionych w części B wykazu MNiSzW,
- 3 artykuły w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, nieposiadających współczynnika wpływu IF, nieobjęte wykazem MNiSzW,
- 7 (4 po uzyskaniu stopnia doktora) prace opublikowane w całości w materiałach konferencyjnych,
- 5 rozdziałów w monografiach,
- 114 komunikatów konferencyjnych (w tym 47 na konferencjach o zasięgu międzynarodowym),
- 2 referaty wygłoszone na międzynarodowych lub krajowych konferencjach tematycznych,
- 1 wykład wygłoszony na zaproszenie.

Michał Michałak