

Poznań, 16.07.2024 r

Prof. dr hab. n. med. Przemysław Guzik
Katedra i Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej
i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49

Sz. Pan
prof. dr. hab. n. med. Wojciecha Marczyński
Przewodniczący Rady Naukowej
Wojskowego Instytutu Medycznego
w Warszawie

Recenzja pracy doktorskiej lek. Marta Mielniczuk

„Przydatność i zastosowanie pomiarów funkcji układu sercowo-naczyniowego w kwalifikacji i ocenie rezultatów zabiegu rewaskularyzacji przewlekłej okluzji tętnic wieńcowych”

Uważnie i z przyjemnością przeczytałem przedstawioną mi do recenzji rozprawę doktorską lek. med. Marty Mielniczuk „Przydatność i zastosowanie pomiarów funkcji układu sercowo-naczyniowego w kwalifikacji i ocenie rezultatów zabiegu rewaskularyzacji przewlekłej okluzji tętnic wieńcowych” przygotowaną pod opieką naukową gen. broni prof. dr hab. n. med. Grzegorza Gielera oraz promotora pomocniczego płk. prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Pawła Krzesińskiego. Poniżej przedstawiam krótko komentarze i wnioski wynikające z oceny formalnej i merytorycznej.

Ocena formalna

Recenzowana rozprawa jest monografią o typowej strukturze dla tego typu opracowania. Zawiera Wstęp, Założenia i cele pracy, Metodykę, Wyniki, Dyskusję, Ograniczenia pracy, Wnioski oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Jest przygotowana starannie, z należytą dbałością o język, wygląd i estetykę. Nie będę podsumowywał liczby stron, tabel, rycin i piśmiennictwa, ponieważ te dane nie wpływają na wartość merytoryczną pracy. Nie mam żadnych formalnych uwag.

Ocena merytoryczna

Lek. med. Marta Mielniczuk wraz z promotorami zaproponowali prospektywną i jednoosrodkową ocenę czynnościowych konsekwencji rewaskularyzacji przewlekłe zamkniętej tętnicy wieńcowej (CTO, ang. chronic total occlusion) u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. Gratuluję całemu zespołowi podjęcia się tak

ważnego tematu. W swojej rozprawie, lek. med. M. Mielniczuk opisała ze starannością znaczenie kliniczne CTO we Wstępie i Dyskusji. Odniosła się krytycznie do dostępnych wyników badań w oparciu o współczesne piśmiennictwo. Wskazane przez nią obszary z niejednoznacznymi dowodami lub niejasne stały się przesłankami jej badań i umożliwiły zdefiniowanie ogólnych celów badawczych, tj.:

- porównanie u pacjentów z CTO i dodatnim lub ujemnym wynikiem SPECT wykonywanym w kwalifikacji do PCI wybranych parametrów subiektywnych (samopoczucie) i czynnościowych oceniających układ sercowo-naczyniowy i wydolność fizyczną,
- ocenę wpływu udrożnienia CTO na ww. wskaźniki po kilkunastotygodniowej obserwacji.

W bardzo starannie zaplanowanej części metodycznej lek. med. M. Mielniczuk opisała szczegółowo kryteria włączenia i wyłączenia chorych do badania. Dzięki temu otrzymała w miarę jednorodną grupę osób poddaną tym samym badaniom przed PCI OCT i 12-16 tygodni później. W panelu badań wykorzystala narzędzia pozwalające ocenić szczegółowy wywiad, również dotyczący dolegliwości i stosowanych leków, badania biochemiczne krwi, wydolność fizyczną (6-MWT i CPET), przezklatkową spoczynkową echokardiografię z oceną funkcji skurczowej poszerzoną o globalną i regionalną ocenę szybkości odkształcenia lewej komory, badanie perfuzji mięśnia sercowego metodą SPECT oraz podstawowych parametrów hemodynamicznych nieinwazyjną kardiografią impedancyjną (ICG). Do oceny statystycznej wykorzystala dobrze dobrane testy niesparowane (porównanie grup z dodatnim i ujemnym SPECT) oraz sparowane (przed PCI i po zakończonej obserwacji).

Dalej zaprezentowała w czytelnej formie wyniki w tabelach lub rycinach, unikając przy tym zbędnej redundancji. Część najważniejszych wyników dodatkowo opisała w formie tekstu. W Dyskusji lek. med. M. Mielniczuk skomentowała własne obserwacje w odniesieniu do badań innych autorów, odniosła się do przesłanek własnej pracy i zdefiniowanych celów, opisała implikacje kliniczne, ograniczenia pracy oraz wnioski. Choć zadaniem recenzenta nie jest analiza uzyskanych wyników, pozwolę sobie krótko je skomentować z własnego punktu widzenia. Pomoże mi to uzasadnić moje wnioski. Odniosę się głównie do celu drugiego, tj. oceny wpływu PCI OCT na różne analizowane wskaźniki.

Wykonanie takiego zabiegu spowodowało po 12-16 tygodniach obserwacji istotne zmniejszenie nasilenia dławicy wg CCS (niemal u wszystkich spadek do CCS 1) i duszności wg NYHA (w klasie II lub III spadek z 43 do 20%). Aż u 80% badanych zaobserwowano poprawę lub zmniejszenie nasilenia odwracalnych zaburzeń perfuzji mięśnia sercowego. Jednocześnie po zabiegu wzrosła LVEF o ponad 3%, poprawiły się wartości LS w granicach 1,1 do 1,6% dla segmentów ściany bocznej lub unaczynianych przez PTW i GO. Następstwem tych zmian był spadek częstości wysiłkowych zmian niedokrwiennych mięśnia sercowego w EKG u ponad 1/5 badanych, zwiększenie obciążenia o 10 Watów, wydłużenie trwania CPET o ponad 40 sekund oraz dystansu pokonanego w czasie 6MWT o przeciętnie 30 m. Jednocześnie wysiłkowi do wyczerpania towarzyszyło zwiększenie szczytowej HR o 5 bpm (mimo stosowania beta-blokerów), przewidywanego szczytowego VO₂ o ok. 5%, większej metabolicznej intensywności wysiłku wg RER ze wzrostem o 0,06 (tj. przeciętna wartość RER 1,17 wskazująca na bardzo ciężki wysiłek) oraz wzrost oddechowej pojemności minutowej o 6,5 l. W ocenie hemodynamicznej na szczycie wysiłku obserwowano wzrost SV o 25 ml, granicznie istotny wzrost CO o ponad 4 l/min oraz spadek SVR o 145 dyn.s.cm⁵. Podsumowując, skuteczne PCI przewlekle zamkniętej tętnicy

poprawiło ukrwienie mięśnia sercowego, co przełożyło się na istotne zwiększenie kurczliwości i wysiłkowego szczytowego SV (efekt inotropowy), ilości krążącej krwi (CO odzwierciedla także wzrost powrotu żylnego, czyli wpływ na preload), częstości pracy serca (efekt chronotropowy) oraz spadku oporu naczyniowego (redukcja afterload) mięśni szkieletowych wykonujących większą pracę (dłuższy, bardziej intensywny wysiłek ze zwiększeniem VO₂). Co ciekawe, obserwowano także istotne zwiększenie wartości VE, co wskazuje na zachowanie prawidłowej, odruchowej odpowiedzi układu oddechowego na wysiłek i większej intensywności. Można więc uznać, że punktowa rewaskularyzacja pojedynczej przewlekle zamkniętej tętnicy wieńcowej to nie tylko regionalna poprawa ukrwienia mięśnia sercowego, ale także szersze, plejotropowe działanie. Poprawiła się nie tylko lokalna i globalna kurczliwość lewej komory, ale nastąpiły liczne, choć niewielkie, korzystne zmiany hemodynamiczne, metaboliczne i subiektywne związane z wykonaniem wysiłku o większej intensywności

Poniżej przedstawię silne aspekty pracy, czyli to, co mi zaimponowało:

1. Pomysł, ze wskazaniem luk w istniejącej wiedzy klinicznej, czyli podjęcie problemu w innowacyjny sposób. Zrezygnowano ze ścieżki potwierdzającej to, co wiemy, żeby dowiedzieć się, czy u chorych będących pod opieką WIM można zaobserwować to samo, co w innym miejscach np. w Poznaniu, Honolulu czy Budapeszcie. Wybrano drogę nieznaną, własną.
2. Prospektywny charakter badania ze 100% częstością wizyt kontrolnych.
3. Systematyczne, logiczne i konsekwentne podejście metodologiczne, skomentowane przeze mnie wyżej.
4. Dokładna prezentacja wyników bez zbędnych powtórzeń (tabele lub ryciny, a nie jedno i drugie, dla tych samych wyników oraz ogólne komentarze w tekście).
5. Odwaga w zaprezentowaniu wielu wyników, które nie różnią się istotnie. Celowo używam słowa "odwaga", bowiem z niejasnych przyczyn wiele osób „goni” za p o niskich wartościach, zapominając, że brak różnic lub związków to też wynik. Tak śmiałe podejście wskazuje na obiektywizm doktorantki w pracy naukowej.
6. Szczerość w części "Ograniczenia badania", co udowadnia dojrzałość naukową doktorantki.
7. Zwrócenie uwagi w "Ograniczeniach", że zabiegi rewaskularyzacji wykonywane były w ośrodku wysokoreferencyjnym przez doświadczonych operatorów. Jest to prawda – WIM staje się „ofiara” własnego sukcesu. Naszym nadrzędnym celem jest pomagać, a nie szkodzić, dlatego bezpośrednimi beneficjentami sukcesu WIM są pacjenci pozostający pod opieką specjalistów tego ośrodka.
8. Unikanie rozwlekłości w tekście – cała rozprawa z piśmiennictwem to 82 strony!

Niemal kończąc, chciałbym dodać parę sugestii, pytań. Proszę nie odbierać ich jako krytykę, prędzej jako pomysł na dodatkowe analizy zgromadzonego interesującego materiału, może nowe publikacje, albo przyszłe badania w ramach pracy naukowej po doktoracie.

1. W trakcie badania echo na pewno były mierzone parametry funkcji rozkurczowej, np. prędkość fal E i A, e' czy a' albo inne parametry skurczowe niż LVEF i wskaźniki szybkości odkształcenia mięśnia lewej komory. Analiza odkształceń umożliwia również ocenę szeregu wskaźników myocardial works, np. wasted work czy work efficiency, a także parametry peak systolic dispersion.

Zarówno wskaźniki myocardial work, jak i PSD są prezentowane w formie Bull's eye na podobieństwo szybkości odkształceń poszczególnych segmentów czy zaburzeń perfuzji w SPECT. Inne parametry, które można by oceniać to wielkość niedomykalności zastawki mitralnej, niemal zawsze obecne, wskaźnik objętości i szybkość odkształcenia ścian lewego przedsionka. Dodatkowo, ICG mierzy wiele parametrów, w tym TFC, PEP, IVRT czy LVET. Czy zostały przeanalizowane te parametry w układzie przed i po PCI?

2. Wiele parametrów hemodynamicznych mierzonych przez ICG to szeregi czasowe, można by się pokusić o ocenę ich zmienności w czasie, np. z rejestracji 1- czy 5-minutowych. Zmienność hemodynamiczna to obszar słabo przebadany, a interesujący. Jeśli jest zbyt duża, wskazuje na niestabilność hemodynamiczną i pogorszenie mechanizmów buforujących i regulujących. W tym celu można wykorzystać 2 proste parametry: odchylenie standardowe (SD) i współczynnik wariancji (SD/średnia).
3. W pracy oceniano echo spoczynkowe i przeprowadzono CPET do wyczerpania. Aż prosi się o połączenie obydwu metod w przyszłości. CPET wskazał kilka istotnych różnic przed i po zabiegu, stress echokardiografia mogłaby pomóc zrozumieć część z tych zmian.
4. Polecam uwadze parametr first-phase ejection fraction (LVEF-1). Do jego oceny wystarczy profil przepływu krwi przez LVOT i wielkość jam serca w projekcjach 4- i 2-jamowej, trójpłaszczyznowej lub 3D. Jeśli w swoich rejestracjach posiadacie Państwo profil wypływu krwi z LVOT zarejestrowany PW Dopplerem, to nie będzie żadnym problemem wyliczenie LVEF-1. Jamy lewej komory na pewno są zarejestrowane techniką 2D. To nie jest uwaga do pracy tylko sugestia dodatkowej analizy w przyszłości wyjątkowo atrakcyjnego naukowo i klinicznie materiału!
5. Połączenie pomiarów hemodynamicznych z ICG i echokardiografii umożliwia także ocenę interakcji między układem tętniczym i lewą komorą. Taki obszar działania mógłby też dostarczyć interesujących informacji. Warsztat kliniczny i naukowy będący w Państwa posiadaniu jest wyjątkowo unikalny.
6. Być może warto rozważyć zwiększenie liczby osób badanych, bowiem wydaje się, że w przypadku niektórych parametrów zbyt mało osób znalazło swoje odzwierciedlenie w niskiej mocy statystycznej i braku istotnych różnic (np. CO na szczycie wysiłku).

Jeszcze raz, przedstawione punkty nie są żadnymi zarzutami, raczej prowokacją do dyskusji naukowej, może nawet stymulacją do nowych działań. Praca lek. med. Marty Mielniczuk jest nie tylko wartościowym wkładem w naukę, ale także praktycznym przewodnikiem dla klinicystów w zakresie postępowania z chorymi z CTO, co czyni ją wyjątkowo cenną i godną wyróżnienia. Gratuluje.

Podsumowanie

Przedstawiona mi do oceny rozprawa spełnia warunki zarówno formalne, jak i merytoryczne stawiane pracom doktorskim. Rozprawa ta ma charakter oryginalny, oparta jest na prawdziwych danych klinicznych zgromadzonych prospektywnie. Sam prowadzę kliniczne badania prospektywne i dobrze wiem, jak trudno jest zebrać jednorodną grupę chorych i wykonać u nich ponadstandardowe badania. Wyniki uzyskane przez zespół

kierowany przez profesorów G. Gieleraka i P. Krzesińskiego i opisane przez lek. med. M. Mielniczuk są wyjątkowo ciekawe, przydatne klinicznie i nowatorskie. Mam nadzieję, że po obronie doktoratu wówczas już dr n. med. Marta Mielniczuk będzie dalej rozwijała swoją karierę naukową.

Wnioski końcowe

Wobec powyższych argumentów wnioskuję do Wysokiej Rady Naukowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie co następuje:

- O dopuszczenie lek. med. Marty Mielniczuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego;
- O wyróżnienie lek. med. Marty Mielniczuk za przygotowanie tak ciekawej i bardzo dobrej rozprawy doktorskiej.

Prof. dr hab. Przemysław Guzik
kardiolog
specjalista chorób wewnętrznych
5044459

2000-2001
2002-2003
2004-2005
2006-2007
2008-2009