

Gdańsk, 19.07.2024 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Marty Mielniczuk
pt.: „Przydatność i zastosowanie pomiarów funkcji układu sercowo-naczyniowego w
kwalfikacji i ocenie rezultatów zabiegu rewaskularyzacji przewlekłej okluzji tętnic
wieńcowych“

1. Ocena układu rozprawy doktorskiej

Przedstawiona rozprawa doktorska ma strukturę klasycznej dysertacji naukowej. Wraz z załącznikami liczy 81 stron oraz zawiera m.in. 13 tabel i 21 rycin. Na początku tekstu zamieszczono wykaz najczęściej stosowanych skrótów, co ułatwia lekturę. Praca została napisana z zachowaniem typowego układu redakcyjnego. Konstrukcja pracy jest przejrzysta, poszczególne części pozostają we właściwych proporcjach. Napisana jest w sposób przemyślany, spójny i zrozumiały. Jest dobrze zbudowana i poprawna pod względem formalno-językowym.

2. Ocena merytoryczna rozprawy

2.1 Trafność podjętej problematyki badawczej i jej oryginalność

Przewlekłą niedrożność tętnicy wieńcowej (ang. *chronic total occlusion, CTO*), definiuje się jako całkowite zamknięcie światła naczynia unaczyniającego mięsień sercowy, stwierdzone w koronarografii, o czasie trwania powyżej 3 miesięcy. Za bezwzględny warunek przewlekłej niedrożności tętnicy wieńcowej przyjmuje się całkowity brak przepływu krwi do obwodowego odcinka naczynia drogą zstępującą, z wyłączeniem dopływu przez kolaterale pomostowe i/lub dopływu wstecznego przez kolaterale krążenia obocznego, od kontrlateralnej tętnicy wieńcowej. Przewlekłe zamknięte tętnice wieńcowe są zjawiskiem dość często obserwowanym w praktyce klinicznej i występują u ok. 20 % pacjentów z rozpoznaną chorobą

wieńcową, poddanych inwazyjnej koronarografii. Szacuje się, że zdecydowana większość chorych z CTO ma dolegliwości dławicowe i/lub zachowaną żywotność oraz odwracalne zaburzenia perfuzji mięśnia sercowego, co *per se* czyni ich dobrymi kandydatami do leczenia interwencyjnego. Co istotne, leczenie rewaskularyzacyjne za pomocą przezskórnej angioplastyki wieńcowej jest bardziej skuteczne od farmakoterapii w kontroli objawów dławicowych i zmniejszaniu stopnia niedokrwienia u chorych z przewlekle zamkniętymi tętnicami wieńcowymi. Ponadto wyniki niektórych badań obserwacyjnych wskazują na poprawę rokowania odległego u chorych z CTO, poddanych skutecznej angioplastyce wieńcowej, w porównaniu do samej farmakoterapii. Ze względu na dużą dostępność, badaniem pierwszego wyboru u tych chorych jest echokardiografia przezklatkowa. Rezonans magnetyczny (MRI) umożliwia kompleksową ocenę funkcji lewej i prawej komory serca, obecności zaburzeń perfuzji oraz żywotności mięśnia sercowego, natomiast badanie to jest mniej dostępne i ma większe ograniczenia.

Należy zauważyć, że wyzwania związane z wyborem optymalnego postępowania z chorymi z CTO stanowią jedno z ważniejszych zadań nowoczesnej kardiologii. Wielu autorów publikacji naukowych, jak i lekarzy praktyków, zadaje sobie pytanie: których pacjentów kwalifikować do rewaskularyzacji oraz jakimi metodami oceniać jej efekty? Tylko nieliczne doniesienia naukowe z rejestrów i badań obserwacyjnych sugerują korzystny wpływ angioplastyki tętnicy wieńcowej na poprawę rokowania pacjentów z CTO. Jak dotychczas, nie udało się tych korzyści jednoznacznie potwierdzić w badaniach randomizowanych.

W związku z powyższym, zaprojektowane badanie, przeprowadzone przez Doktorantkę, w którym zaplanowano ocenę przydatności kilku wybranych metod diagnostycznych u chorych poddawanych CTO, uważam za aktualne i zasadne. Za trafne uważam przyjęte założenie, że wykonanie kompleksowej, nieinwazyjnej oceny funkcji spoczynkowej układu sercowo-naczyniowego oraz jego wydolności wysiłkowej, pozwoli zidentyfikować parametry o istotnym znaczeniu dla oceny chorych z CTO, biorąc pod uwagę szczególnie te metody, które wskazują na obiektywne korzyści z udrożnienia przewlekle zamkniętego naczynia.

2.2 Wskazanie oraz ocena celu pracy Doktorantki

Głównym celem pracy była identyfikacja parametrów funkcji układu sercowo-naczyniowego, powiązanych z dodatnim wynikiem badania SPECT (pozytonowej tomografii

emisyjnej (PET) i tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów), wykonywanym w kwalifikacji chorych z CTO do zabiegu przezskórnej rewaskularyzacji wieńcowej oraz ocena efektów udrożnienia CTO, ze szczególnym uwzględnieniem wyników badań obrazowych a także wysiłkowych badań czynnościowych.

2.3 Poprawność dobrania grupy badanej, trafność doboru metod i narzędzi badawczych, umiejętność ich zastosowania

Do badania włączono 50 pacjentów obu płci z rozpoznaniem CTO, w tym - 30 pacjentów poddanych skutecznemu angiograficznie udrożnieniu CTO.

Do badania włączano osoby dorosłe z obecnością CTO, bez innych hemodynamicznie istotnych zmian w naczyniach wieńcowych. Za istotne hemodynamicznie uznano zwężenia > 90% oraz zwężenia z potwierdzoną hemodynamicznie istotnością w pomiarze cząstkowej rezerwy przepływu (FFR, ang. *fractional flow reserve* $\leq 0,80$). Chorzy po udrożnieniu CTO byli poddani ponownej ocenie po 3-4 miesiącach od zabiegu. W opinii Recenzenta Doktorantka prawidłowo dobrała kryteria wyłączenia pacjentów z badania, tj. obecność zdekompensowanej niewydolności serca, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, ciężka wada serca, czy inne poważne choroby współistniejące.

Doktorantka trafnie dobrała populację badaną, metody i narzędzia badawcze oraz umiejętnie je zastosowała.

2.4 Informacje dotyczące praktycznego zastosowania uzyskanych wyników

Uzyskane wyniki mają duże zastosowanie praktyczne; praca wniosła szereg nowych, ważnych informacji do obecnej wiedzy na temat przydatności nieinwazyjnej oceny funkcji spoczynkowej i wysiłkowej układu sercowo-naczyniowego u chorych z przewlekłym CTO. Bardzo interesujące dla Czytelnika są ryciny, przedstawiające wyniki przykładowych badań obrazowych, z zaznaczonymi strzałkami obszarami z obniżoną wartością odkształcenia przy użyciu techniki śledzenia markerów akustycznych (ryc. 2), martwicy mięśnia serca ocenianej metodą rezonansu magnetycznego (ryc. 3), wysiłkowych zaburzeń perfuzji w badaniu SPECT (ryc. 4).

Do udrożnienia CTO kwalifikowano pacjentów z obecnością odwracalnych zaburzeń perfuzji w SPECT, obejmujących ≥ 10 % obszaru miokardium. Praktyczną wskazówką dla lekarzy kardiologów jest wynik wskazujący, że pacjenci z CTO lewej tętnicy wieńcowej prezentowali

częściej wynik pozytywny SPECT, czyli obecność odwracalnych zaburzeń perfuzji, w porównaniu do pacjentów z CTO prawej tętnicy wieńcowej ($p=0,025$).

W opinii Recenzenta, szczególne znaczenie dla nauki i praktyki ma pionierskie wykorzystanie, w tej populacji pacjentów, sercowo-płucnego testu wysiłkowego z kardiografią impedancyjną w wysiłkowej ocenie parametrów hemodynamicznych układu krążenia, m.in. objętości wyrzutowej serca, pojemności minutowej serca, oporu naczyniowego oraz ich zmianę podczas wysiłku. Dzięki skrupulatnej kwalifikacji pacjentów do rewaskularyzacji, przeprowadzonej przez Doktorantkę, poprzedzonej oceną żywotności oraz indukowanego wysiłkiem niedokrwienia, uzyskano poprawę zarówno w zakresie objawów podmiotowych, parametrów badań obrazowych, jak i rezultatów testów wysiłkowych.

2.5. Uwagi i propozycje

Recenzent nie zauważył istotnych nieprawidłowości w zaplanowaniu i przeprowadzeniu badania naukowego, a jedynie drobne błędy literowe i interpunkcyjne w tekście, które nie mają wpływu na wartość merytoryczną pracy, np. „HR – czynność rytmu serca” - raczej tłumaczy się jako „częstość” lub „częstotliwość” rytmu serca; wyjaśnienie akronimu „ARB” powinno brzmieć: „antagoniści receptora angiotensyny II” (str. 32). Jako kontynuację badań Recenzent proponuje ocenę wyników odległych leczenia CTO przy użyciu tych samych metod diagnostycznych, również w grupach pacjentów podzielonych na tych poddawanych rehabilitacji kardiologicznej oraz na grupę osób, u których rehabilitacja nie została zalecona lub zrealizowana. Interesujące byłoby również zmierzenie poziomu aktywności fizycznej (AF) pacjentów z CTO np. za pomocą Międzynarodowego Kwestionariusza Aktywności Fizycznej (IPAQ) oraz przy użyciu akcelerometrów, gdyż różnice w AF mogą mieć wpływ na badane parametry układu sercowo-naczyniowego, w tym – nasilenie bólu w klatce piersiowej i duszności oceniane w skali NYHA i CCS. W odniesieniu do wywiadu na temat palenia papierosów, bardziej znaczące byłoby wskazanie liczby paczkolet niż tylko oznaczenie „palenie obecnie lub w przeszłości”. Uważam, że badanie to ma dużą wartość praktyczną. W przyszłości należałoby przeprowadzić badanie wielośrodkowe, o większej liczebności badanej populacji. Za atut Recenzent postrzega przedstawienie przez Doktorantkę ograniczeń badania, co świadczy o umiejętności Doktorantki w przeprowadzeniu analizy krytycznej własnej pracy naukowej i samooceny.

2.6. Ocena, czy rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego

Uważam, że przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, uzupełnia literaturę naukową o dokonanie kompleksowej oceny wartości poszczególnych parametrów funkcji układu sercowo-naczyniowego powiązanych z dodatnim wynikiem badania SPECT oraz efektów udrożnienia CTO, ze szczególnym uwzględnieniem wyników badań przeprowadzanych w spoczynku oraz podczas wysiłku fizycznego. Doktorantka również rozwiązała problem naukowy dotyczący zastosowania dodatkowych metod diagnostycznych w kwalifikacji chorych do przezskórnej rewaskularyzacji CTO w porównaniu do możliwości, jakie oferuje badanie SPECT. Porównanie wyników swoich badań z wynikami badań innych autorów szeroko przedstawiła w „Dyskusji“, w której szczegółowo scharakteryzowała zarówno grupę badaną, jak i wyniki badań.

2.7 Dobór literatury, umiejętność wykorzystania źródeł

Spis piśmiennictwa, złożony z 81 pozycji, umieszczony jest po rozdziale „Wnioski“. Został ułożony zgodnie z kolejnością cytowań w pracy. Literatura została prawidłowo dobrana i wykorzystana. Zawiera on pozycje bibliograficzne zarówno autorów polskich, jak i z zagranicznych ośrodków badawczych, w tym – na temat diagnostyki i leczenia przewlekłej okluzji tętnicy wieńcowej, wykorzystania rezonansu magnetycznego, tomografii komputerowej, wysiłkowej kardioimpedancji i ergospirometrii w badanej populacji chorych. Podczas przygotowywania do publikacji, będzie można „wzmocnić“ manuskrypt o rekomendacje Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego w zakresie wykonywania testów wysiłkowych, w tym - sercowo-płucnych testów wysiłkowych, np. 1) Smarż K, et al. Cardiopulmonary exercise testing in adult cardiology: expert opinion of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the Polish Cardiac Society. *Kardiol Pol.* 2019 Aug 23;77(7-8):730-756 oraz 2) Smarż K, et al. Electrocardiographic exercise testing in adults: performance and interpretation. An expert opinion of the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology. *Kardiol Pol.* 2019;77(3):399-408. Ponadto, podając odnośnik do literatury na temat klasyfikacji nasilenia dławicy wg Canadian Cardiovascular Society (CCS) czy klasyfikacji czynnościowej wg New York Heart Association (NYHA), Recenzent oczekiwałby raczej artykułów źródłowych autorów CCS i NYHA, a nie dokumentów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK)

czy Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC).

3. Wniosek końcowy

W podsumowaniu stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska lek. Marty Mielniczuk pt.: *„Przydatność i zastosowanie pomiarów funkcji układu sercowo-naczyniowego w kwalifikacji i ocenie rezultatów zabiegu rewaskularyzacji przewlekłej okluzji tętnic wieńcowych”*, stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego oraz potwierdza umiejętność Doktorantki w zakresie samodzielnego prowadzenia badań naukowych. Stanowi istotny wkład w rozwój nauk medycznych i nauk o zdrowiu w zakresie diagnostyki i leczenia pacjentów z przewlekłą okluzją tętnic wieńcowych. **W myśl art. 190 ust. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023r. poz. 742 z późn. zm.), w oparciu o powyższe, rozprawę doktorską oceniam pozytywnie i wnoszę do Wojskowego Instytutu Medycznego - Państwowego Instytutu Badawczego, o dopuszczenie lek. Marty Mielniczuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego, celem nadania Doktorantce stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.**

Nadmieniam, że przedłożona rozprawa doktorska ma wysoką wartość naukową, charakteryzuje się ponadstandardową starannością i wysiłkiem Doktorantki włożonym w jej przygotowanie. Doktorantka w sposób wnikliwy i sumienny podjęła się trudnego, nierozwiązanego dotychczas w kardiologii problemu związanego z ustaleniem przydatności poszczególnych pomiarów funkcji układu sercowo-naczyniowego w kwalifikacji pacjentów z CTO do rewaskularyzacji i do oceny jej rezultatów.

W związku z powyższym, wnoszę o jej wyróżnienie.

KATEDRA REHABILITACJI – KLINIKA REHABILITACJI

Al. Zwycięstwa 30, 80-219 Gdańsk | 58 347 16 40 | rehabil@gumed.edu.pl

Kierownik: prof. dr hab. n.med. DOMINIKA SZALEWSKA

