



ŚLĄSKI
UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W KATOWICACH

I Katedra i Klinika Kardiologii

Wydział Nauk Medycznych w Katowicach

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Oddział Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego

Górnośląskie Centrum Medyczne im. prof. Leszka Gieca SUM w Katowicach

Tel. (32) 359 88 90; ul. Ziołowa 47, 40-635 Katowice

dr hab. n. med. Maciej Wybraniec

adiunkt habilitowany

Katowice, 04 września 2024 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. Moniki Chudzickiej

pt: „Wpływ strategii leczenia pacjentów z wielonaczyniową postacią choroby wieńcowej
w obserwacji rocznej”

Promotor: prof. dr hab. n. med. Jarosław Drożdż

Zagadnienie wybrane przez lek. Monikę Chudzicką na temat rozprawy doktorskiej stanowi jedno z najważniejszych debat naukowych w kardiologii i kardiochirurgii ostatnich dekad. Decyzja o sposobie rewaskularyzacji w wielonaczyniowej chorobie wieńcowej powinna być podjęta w ramach interdyscyplinarnego zespołu Heart Team i uwzględniać stopień złożoności zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, ryzyko operacyjne, współwystępowanie cukrzycy, niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, choroby płuc, stan po przebytych udarze niedokrwiennym mózgu, mobilność pacjenta i techniczne aspekty rewaskularyzacji (aorta porcelanowa, brak obwodów do

pomostowania). Porównanie obu metod leczenia jest trudne z uwagi na wprowadzanie nowych generacji stentów, zróżnicowaną jakość szkolenia i skuteczność pomostowania aortalno-wieńcowego oraz przezskórnej rewaskularyzacji wieńcowej w poszczególnych ośrodkach oraz tzw. „selection bias” w zakresie kwalifikacji pacjentów z mniejszą ilością chorób towarzyszących do leczenia chirurgicznego. Wzrastająca dostępność do rewaskularyzacji powoduje, że co raz częściej musimy podejmować decyzje o leczeniu zachowawczym w przypadku pacjentów z zespołem kruchości i ekstremalnie zaawansowaną miażdżycą tętnic wieńcowych. Choć w temacie tym dysponujemy ogromną ilością dowodów naukowych, wciąż jesteśmy w trakcie poznawania wszystkich aspektów optymalnego leczenia pacjentów z wielonaczyniową chorobą wieńcową. Dowodzą tego opublikowane przed kilkoma dniami wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych, które po raz kolejny wprowadziły modyfikacje w zakresie leczenia tej populacji pacjentów, rozszerzając możliwość terapii przezskórnej w przypadku pośredniej punktacji w skali SYNTAX w przypadku braku współwystępowania cukrzycy. Z uwagi na różne lokalne doświadczenia, przeprowadzenie analizy własnych wyników leczenia w różnych kohortach pacjentów wydaje się być zasadne z punktu widzenia klinicznego. W świetle powyższych faktów, wybrany temat rozprawy doktorskiej badawczego przez lek. Monikę Chudzicką uważam za niezwykle ważny.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska autorstwa lek. Moniki Chudzickiej przyjęła postać typowej 70-stronicowej monografii naukowej. W skład pracy wchodzi spis treści, wykaz skrótów, polskie i angielskie streszczenie, wstęp, cele badawcze, metodyka badania, wyniki wraz z tabelami i rycinami, wnioski, krótka dyskusja z omówieniem najważniejszych wyników, podsumowanie, bibliografia oraz spis tabel i rycin.

Wprowadzenie do rozprawy doktorskiej składa się z jasno wyodrębnionych rozdziałów, w których Autorka podsumowała najważniejsze informacje dotyczące epidemiologii, symptomatologii, diagnostyki i leczenia choroby wieńcowej. Na szczególną uwagę zasługuje wyodrębnienie Tabeli 4, która podsumowuje przesłanki przemawiające za angioplastyką wieńcową i pomostowaniem aortalno-wieńcowym. Kluczowym elementem wstępu jest omówienie znaczenia skali złożoności zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych (SYNTAX score) oraz skali ryzyka operacyjnego Euroscore II. We wstępie brakuje jednak cytowania stosownych publikacji, które jednak zostały umieszczone na końcu dysertacji. Błąd ten należy traktować jako niedociągnięcie natury edytorskiej.

Na str. 21 Doktorantka jasno sformułowała podstawowe cele badawcze, tj.:

- charakterystykę kliniczną pacjentów z wielonaczyniową chorobą wieńcową;
- identyfikację czynników ryzyka wystąpienia zaawansowanej postaci choroby wieńcowej;
- analizę strategii leczenia pacjentów z wielonaczyniową chorobą wieńcową oraz jej wpływ na odległe rokowanie;
- ocenę rokowania w wielonaczyniowej chorobie wieńcowej w zależności od występowania cukrzycy, przewlekłej choroby nerek, POCHP, obniżonej frakcji wyrzutowej lewej komory i obecności zwężenia pnia lewej tętnicy wieńcowej.

W **metodyce** badania opisanej na str. 21 – 26 omówiono retrospektywny charakter badania i opisano szerokie kryteria włączenia w postaci wielonaczyniowej choroby wieńcowej. W opinii recenzenta, w dobie coraz szerszego użycia nieinwazyjnej tomografii komputerowej tętnic wieńcowych, warto byłoby podkreślić w tym miejscu, że wszyscy pacjenci mieli wykonaną inwazyjną koronarografię. Kryteria wyłączenia uwzględniły zawał mięśnia sercowego (brak informacji czy dotyczy to jedynie ostrego zawału, czy zawału w przeszłości), przebyte zabiegi angioplastyki wieńcowej. Istotna wada zastawkowa kwalifikowana do leczenia kardiochirurgicznego, aktywna choroba nowotworowa. Należy zaznaczyć, że alokacja do poszczególnych form leczenia była zależna od decyzji grupy Heart Team: PCI vs. CABG vs. leczenie zachowawcze. W badaniu pacjenci poddani byli rocznej obserwacji drogą kontaktu telefonicznego. Punktami końcowymi w badaniu były nasilenie objawów choroby wieńcowej w klasyfikacji CCS (Canadian Cardiovascular Society scale), przebyte w ciągu roku hospitalizacje z dowolnej przyczyny, rewaskularyzacja wieńcowa, dekompensacja z powodu niewydolności serca, zawał mięśnia sercowego, zgon. W metodyce Autorka nie podaje, że brany był pod uwagę złożony punkt końcowy w postaci MACE (Major Adverse Cardiovascular Events: zgon z dowolnej przyczyny, zawał serca, ponowna rewaskularyzacja, zaostrzenie niewydolności serca), który pojawia się dopiero w wynikach pracy na str. 38.

W toku przeprowadzonej analizy lek. Monika Chudzicka uzyskała oryginalne i wartościowe wyniki:

1. Wśród pacjentów z wielonaczyniową chorobą wieńcową przeważają mężczyźni, średnia wieku wynosi 68,2 lata, średni wskaźnik BMI wyniósł 29,3

kg/m², większość pacjentów cechowała się nasileniem objawów dławicowych w klasie CCS III i IV.

2. Najczęstszymi chorobami współistniejącymi była hipercholesterolemia (94%), nadciśnienie tętnicze (91%), nikotynizm (71%) oraz cukrzyca (45%).
3. Pacjenci z wielonaczyniową chorobą wieńcową w większości kwalifikowani byli do leczenia inwazyjnego, tj. CABG i PCI.
4. Pacjenci leczeni CABG cechowali się lepszym rokowaniem i mieli istotnie niższe ryzyko zgonu, zawału mięśnia sercowego i ponownej rewaskularyzacji w obserwacji 1-roczonej niż pacjenci leczeni PCI lub zachowawczo.
5. U pacjentów leczonych metodami inwazyjnymi częściej obserwuje się zmniejszenie objawów dławicy piersiowej w porównaniu z chorymi leczonymi zachowawczo.
6. Wśród pacjentów leczonych PCI wystąpienie złożonego punktu końcowego jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, POCHP, a także u chorych o niższym BMI, z niższą frakcją wyrzutową lewej komory, odcinkowymi zaburzeniami kurczliwości lewej komory oraz u chorych z wyższym wynikiem w skali Euroscore II.
7. W grupie pacjentów leczonych CABG, obecność przewlekłej choroby nerek związana jest z wyższym ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego.
8. Nie udowodniono związku cukrzycy i zajęcia pnia lewej tętnicy wieńcowej z wystąpieniem punktów końcowych w badanych grupach.
9. Pacjenci z POCHP są ponad 6-krotnie bardziej narażeni na wystąpienie zgonu.

W **dyskusji** lek. Monika Chudzicka w sposób bardzo zwięzły odniosła się do istotnie większego rozpowszechnienia podstawowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w swoim badaniu oraz podkreśliła lepsze rokowania u pacjentów z wielonaczyniową chorobą wieńcową poddawanych CABG w porównaniu do populacji kierowanej do PCI. Doktorantka słusznie zauważyła, że pacjenci poddawani PCI cechowali się wyższą punktacją w skali Euroscore II, co mogło być powodem braku kwalifikacji tych chorych do leczenia chirurgicznego oraz większego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w tej kohorcie. Ciekawym aspektem dyskusji było również nawiązanie do paradoksu otyłości, który

udokumentowano w niniejszej dysertacji (lepsze rokowanie w grupie pacjentów z wyższym BMI). Na pochwałę zasługuje identyfikacja przez Doktorantkę potencjalnych ograniczeń pracy.

Lektura niniejszej rozprawy doktorskiej skłania jednak do pewnych uwag:

1. W ramach wstępu w Tabeli 3 na str. 16 Doktorantka nawiązała do wskazań do rewaskularyzacji wieńcowej prowadzących do poprawy rokowania i objawów. W tabeli zabrakło informacji o kluczowym potwierdzeniu istotności zmiany za pomocą inwazyjnego badania czynnościowego (badanie cząstkowej rezerwy przepływu) lub nieinwazyjnego testu obciążeniowego).
2. We wstępie od str. 13 do 20 brak jest jakichkolwiek odniesień do danych literaturowych. Spis piśmiennictwa pełny jest stosownych publikacji odnoszących się do tematu, ale brak jest odniesienia do nich w tekście.
3. W wynikach Doktorantka dokonała podziału na dwie grupy pod względem wyniku skali SYNTAX < i > 22 pkt. Podział na 3 kategorie w skali SYNTAX 0-22, 23-32, ≥33 pkt byłby bardziej trafny w świetle poprzednich i aktualnych wytycznych, zwłaszcza w kontekście włączenia do badania również pacjentów z chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej.
4. W kryteriach włączenia Autorka uwzględniła kryterium zwężenia >70% przynajmniej 3 tętnic wieńcowych. Po pierwsze nie wiadomo, jak traktowane było zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej. Czy obecność zwężenia pnia lewej tętnicy wymagała również obecności zwężeń w 3 głównych tętnicach, czy jedynie zwężenia prawej tętnicy wieńcowej? Dlaczego Doktorantka przyjęła stopień zwężenia >70%, jeżeli sama wcześniej odnosi się do wytycznych (tabela 3), w których obecny jest próg zwężenia >50% z koniecznym potwierdzeniem istotności zmiany w badaniach czynnościowych.
5. W jakim odsetku pacjentów istotność zmian oceniona była w badaniu cząstkowej rezerwy przepływu?
6. Aktualnie wiemy, że wyniki leczenia angioplastyką wieńcową w przypadku dużej złożoności zmian miażdżycowych są zależne od użycia technik obrazowania wewnątrznacyniowego. W jakim odsetku pacjentów poddanych angioplastyce wieńcowej używano IVUS/OCT?
7. Czy Doktorantka uwzględniła dwa istotne predyktory rokowania w grupie pacjentów z wielonaczyniową chorobą wieńcową, tj. stan po przebytym udarze niedokrwiennym mózgu oraz obecność umiarkowanej/ciężkiej wtórnej niedomykalności zastawki

- mitralnej? Czy kryterium wyłączenia w postaci ciężkiej choroby zastawkowej uwzględniało również ciężką wtórną niedomykalność zastawki mitralnej?
8. Chętnie poznałbym opinię Doktorantki na temat obserwacji, że pacjenci poddawani PCI cechowali się niższą LVEF niż pacjenci kierowani do CABG, co stoi w sprzeczności z wytycznymi, które podkreślają przewagę CABG nad PCI w populacji pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory.
 9. Jednym z podstawowych celów badania było określenie predyktorów rokowania w szerokiej populacji pacjentów z wielonaczyniową chorobą wieńcową. Oprócz krótkiej informacji na str. 50 dotyczącej najważniejszych zmiennych (sposób rewaskularyzacji, Euroscore II), w dysertacji brakuje dwóch czytelnych tabel – z analizą jednoczynnikową predyktorów niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz analizą regresji logistycznej w ogólnej populacji pacjentów z wielonaczyniową chorobą wieńcową. Nie wiadomo, dlaczego Doktorantka zaczyna wyniki od oceny predyktorów rokowania w poszczególnych, małych grupach pacjentów leczonych PCI, CABG lub zachowawczo.
 10. W metodyce Autorka nie podaje, że brany był pod uwagę złożony punkt końcowy w postaci MACE (Major Adverse Cardiovascular Events: zgon z dowolnej przyczyny, zawał serca, ponowna rewaskularyzacja, zaostrzenie niewydolności serca), który pojawia się dopiero w wynikach pracy na str. 38.
 11. W kryteriach wyłączenia z badania znalazł się „zawał mięśnia sercowego”. Czy dotyczy to świeżego zawału, czy przebytego w przeszłości zawału mięśnia sercowego?
 12. W niniejszej rozprawie doktorskiej zwraca uwagę bardzo lakoniczna dyskusja. Doktorantka nie odniosła się do wszystkich aspektów uzyskanych wyników.
 13. Autorka poprawnie zamieściła informację o zgodzie Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badania, ale w rozprawie zabrakło kopii potwierdzenia uzyskanego pozwolenia.
 14. W pracy można doszukać się kilku błędów leksykalnych, również w zakresie terminologii anglojęzycznej (np. skrót LMSD powinien być przetłumaczony jako left main stem disease).

Podsumowując, należy zwrócić uwagę na fakt, że temat badania pozostaje w kręgu zainteresowania kardiologów a uzyskane przez Doktorantkę wyniki dostarczają ciekawych danych na temat rokowania w grupie pacjentów z wielonaczyniową chorobą wieńcową.

Struktura opracowania daje rękojmię opanowania przez Autorkę podstawowych zasad metodologii badań naukowych. Praca nie była wolna od pewnych niedociągnięć, co jednak nie umniejsza ogólnie pozytywnej oceny niniejszej dysertacji. Rozprawa doktorska lek. Moniki Chudzikiej była przeprowadzona na pokaźnej, 112-osobowej populacji pacjentów i stanowi oryginalne osiągnięcie naukowe.

Stwierdzam, że rozprawa lek. Moniki Chudzikiej spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1 i 2 Ustawy z dnia 20.07.2018 r Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz. U. 2022; poz. 574) stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych. W związku z powyższym zwracam się do Rady Nauk Medycznych Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o dopuszczenie jej Autorki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Maciej Wybraniec
specjalista kardiolog
2598340

dr hab. n. med. Maciej Wybraniec