



UCZELNIA MEDYCZNA
im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Pałac Lubomirskich
00-136 Warszawa, Plac Żelaznej Bramy 10
tel. sekr. (+48) 22 703 43 86

REKTOR: *prof. dr hab. n.med. Krzysztof J. Filipiak, FESC*

prof. dr hab. n. med. dr h.c. Krzysztof J. Filipiak, FESC
Instytut Nauk Klinicznych UM MSC
Warszawa

Warszawa, 10 października 2024 roku

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Łukasza Jankowskiego

Rozprawa doktorska lek. Łukasza Jankowskiego p.t. „**Ocena wartości rokowniczej cząstkowej rezerwy wieńcowej u pacjentów poddanych koronarografii**” zrealizowana została pod kierunkiem prof. UM w Łodzi dra hab. med. Michała Plewki, uznanego kardiologa inwazyjnego, doświadczonego operatora i klinicysty z wieloletnim doświadczeniem.

Recenzowana praca doktorska ma układ typowej monografii, stanowiącej raport z przeprowadzonego badania: mieści się na 110 stronach, zawierając wszystkie niezbędne elementy: wykaz stosowanych skrótów, tabel, rycin, wprowadzenie, określenie celów pracy, opis materiału i metod, raportowane wyniki, dyskusję, wnioski, streszczenia, załączniki oraz piśmiennictwo składające się z 76 pozycji. Graficznie i edytorsko jest przygotowana bez zarzutu.

Praca dotyczy bardzo istotnego dla kardiologii inwazyjnej i nieinwazyjnej zagadnienia oceny granicznego zwężenia w obrębie gałęzi przedniej zstępującej (GPZ) lewej tętnicy wieńcowej, a więc naczyń, które u większości pacjentów decyduje o ukrwieniu największej części mięśnia sercowego, jest kluczowe przy podejmowaniu dalszych decyzji co do farmakoterapii, rewaskularyzacji oraz rekomendowanej metody rewaskularyzacji. Ocena znaczenia granicznego zwężenia GPZ zarówno u pacjentów z wielonaczyniową chorobą tętnic wieńcowych, jak i w przypadku izolowanego zwężenia GPZ pozostaje wyzwaniem. Najczęściej stosowane obecnie w pracowniach hemodynamicznych metody oceny tzw. inwazyjnej cząstkowej rezerwy przepływu (FFR), jak i echokardiograficznej rezerwy przepływu wieńcowego

(CFR), wymagają stale walidacji w związku z coraz lepszymi systemami obrazowania, coraz lepszym rozumieniem patofizjologii niedokrwienia, jak i postępem farmakoterapii, którego jesteśmy świadkami.

Głównym celem recenzowanej pracy była ocena wartości diagnostycznej i prognostycznej FFR u chorych ze stwierdzonym w koronarografii granicznym zwężeniem w GPZ w obserwacji 12- miesięcznej. Warto podkreślić ten horyzont czasowy, bowiem krótsza ocena rokownicza tego parametru nie miałaby aż tak dużej wartości.

Za cele dodatkowe przyjęto realizowane w pracy uznano też: (1) porównanie wartości prognostycznej inwazyjnej FFR vs nieinwazyjnej CFR w ocenie granicznego zwężenia GPZ, (2) analizę korelacji wyników FFR i CFR ze stopniem zwężenia GPZ w koronarografii, (3) ocenę zależności między wynikami FFR, CFR a próbą wysiłkową, (4) porównanie w kontekście tych analiz pacjentów z izolowanym zwężeniem LAD i z chorobą wielonaczyniową (MVD), (4) identyfikację czynników ryzyka powikłań (takich jak: zgon, ostre niedokrwienie z GPZ, rehospitalizacja) w 12-miesięcznej obserwacji pacjentów ze zwężeniem GPZ i/lub chorobą wielonaczyniową, (5) ocenę jakości życia pacjentów z różnym stopniem zaawansowania choroby wieńcowej po 12 miesiącach. Już na tym etapie recenzji warto odnotować, że to cele bardzo ambitne, badanie wielowątkowe i o dużej wartości aplikacyjnej.

Łącznie do badania włączono 100 pacjentów z podejrzeniem choroby niedokrwiennej serca i granicznym zwężeniem w obrębie GPZ. Badanie wykazało chorobę MVD z granicznym zwężeniem GPZ u co piątego pacjenta. Istotność hemodynamiczną zwężenia potwierdzano za pomocą FFR oraz CFR. Dokonano oceny wartości predykcyjnej wystąpienia złożonego punktu końcowego obu metod: inwazyjnej i nieinwazyjnej podczas 12- miesięcznej obserwacji klinicznej.

Udowodniono, że nieprawidłowy wynik FFR i nieprawidłowy wynik CFR były istotnie częściej obserwowane u pacjentów z MVD. Pozytywne wartości CFR i FFR stwierdzono u 7 pacjentów z MVD i u 3 pacjentów ze zmianami jednonaczyniowymi (32% vs. 4%; $p < 0,001$). Negatywne wartości CFR i dodatnie wartości FFR odnotowano u 11 pacjentów z MVD i 14 ze zmianami tylko w GPZ. Pozytywny CFR i negatywny FFR 0 vs 6 pacjentów. Negatywny CFR i negatywny FFR uzyskano u 4 pacjentów z grupy MVD i u 55 pacjentów z grupy granicznego zwężenia tylko w GPZ. Już z tego zestawienia widać, jak badania CFR i FFR się uzupełniają i dlaczego warto wykonywać je łącznie. Pozytywne wyniki FFR i CFR korelowały z częstszymi

epizodami składającymi się na złożony punkt końcowy w tej grupie pacjentów, szczególnie w przypadku $FFR < 0,76$ i $CFR < 2,3$.

Powyższe i inne analizy przytoczone w rozprawie, pozwoliły na wyciągnięcie kilku ważnych dla praktyki klinicznej wniosków. Po pierwsze udowodniono przydatność diagnostyki nieinwazyjnej CFR i diagnostyki inwazyjnej FFR, w ocenie istotności granicznego zwężenia, przewidywaniu ryzyka złożonego punktu końcowego i wyborze optymalnej metody leczenia: tylko farmakoterapii lub farmakoterapii z kwalifikacją do rewaskularyzacji. Po drugie, Doktorant dokonał kilku innych obserwacji, które po dobrej publikacji w pismach indeksowanych na liście filadelfijskiej z pewnością wejdą do dyskursu kardiologów inwazyjnych. Obserwacje te to:

1. Wskazanie, że dla wartości $FFR \leq 0,76$ oraz $FFR \leq 0,8$ test wykazuje wysoką wartość predykcyjną ujemną, co po prostu oznacza, że pacjenci z wyższymi wartościami FFR mają niskie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji odległej.
2. Wskazanie, że $CFR \leq 2,3$ charakteryzuje się wysoką czułością i bardzo wysoką wartością predykcyjną ujemną, praktycznie wykluczając ryzyko zdarzenia sercowo-naczyniowego dla wartości wyższych.
3. Brak istotnej różnicy statystycznej pomiędzy metodą inwazyjną (FFR) a nieinwazyjną (CFR) pod względem wartości predykcyjnej, co tylko zapowiada kolejne badania, w większych kohortach pacjentów.
4. Udowodnienie korelacji pomiędzy pomiarami FFR i CFR a stopniem zwężenia GPZ.
5. Wskazanie na fakt, że niższe wartości wyjściowe FFR są istotnie powiązane z dodatnim wynikiem elektrokardiograficznej próby wysiłkowej w obserwacji odległej, przy braku takich obserwacji dla CFR.
6. Ponowne wykazanie, że u pacjentów z MVD istotnie częściej występują nieprawidłowe wyniki FFR i CFR, co z jednej strony wskazuje na większe ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z pacjentami z chorobą jednonaczyniową, z drugiej strony – świadczy, że MVD „choruje całe łożysko wieńcowe”, a pacjenci tacy mają zdecydowanie gorsze rokowanie.

Jak przystało na pracę z kręgu kardiologii inwazyjnej, Doktorant wykazał, że pacjenci z MVD (+), poddani rewaskularyzacji i prawidłowo leczeni, odnotowali

poprawę jakości życia, a rewaskularyzacja w połączeniu z optymalną farmakoterapią okazała się skuteczna w łagodzeniu objawów i poprawie funkcjonowania pacjentów.

Niewątpliwie zaletą pracy jest jej prosta, aplikacyjna strona. Jest nowocześnie napisana, a już na samym wstępie Autor odwołuje się do wrześnieowych wytycznych ESC dotyczących przewlekłych zespołów wieńcowych z 2024 roku, co jak na pracę recenzowaną miesiąc po ich publikacji, zdarza się niezmiernie rzadko. Gratulacje zarówno dla Doktoranta, jak i Promotora. Wnioski sformułowane na str. 88-89, odpowiadają ściśle celom pracy, określonym na str. 44-45. Wyniki przedstawione są poprawnie, a osobiści największą wagę przywiązują do krzywych ROC zaprezentowanych na str. 66-67, które, mimo wszystko faworyzują nieco wartość predykcyjną CFR nad FFR. Również w zaprezentowanych modelach wieloczynnikowej regresji logitowej, ta wyższość CFR nad FFR jest także widoczna, chociaż można oczywiście tak budować modele i zmieniać punkty odcięcia badanego parametru, że obie zmienne stają się równoważne, a na pewno się świetnie uzupełniają.

Moje jedyne wątpliwości dotyczą materiału do doktoratu, który zbierany był w latach 2013-17, gdy obowiązywały nas nieco inne standardy farmakoterapii, chociażby w zakresie docelowych wartości lipidogramu. W tym kontekście nie do końca usatysfakcjonowany jestem tylko lapidarną informacją z tabeli 11. str. 53 o wysokiej częstości stosowania statyn w badanej grupie czy odnotowanym średnim LDL-cholesterolem 83 mg/dl dla całej badanej grupy (tab. 12. str. 57). Jestem również nieco zawiedziony, że Doktorant nie uznał tego za ograniczenie pracy, chociaż bardzo dobrze identyfikuje i dyskutuje ograniczenia dysertacji na str. 87.

Mam zatem następujące pytania do Doktoranta, które chciałbym zadać w czasie publicznej obrony, chociaż zdaję sobie sprawę, że odpowiedzi na nie mieć będą charakter czystej intelektualnej dywagacji:

1. Czy w opinii Doktoranta wyniki obserwacji tej 100-osobowej grupy byłyby inne w 2024 roku, gdy każdy taki pacjent powinien osiągnąć LDL-cholesterol <55 mg/dl, a może jeszcze niższy – czy wpłynęłoby to na wartości predykcyjne badanych parametrów?
2. Czy gdyby obserwację przedłużyć poza horyzont 12-miesięcy, zyskiwałby predykcyjnie bardziej „inwazyjny” marker taki jak FFR czy raczej ten „nieinwazyjny” jak CFR?

3. Jak będzie w przyszłości wyglądać standardowy protokół oceny zmiany granicznej w GPZ? Które badania wykonywać będziemy wszystkim, a które wybranym?

Postawione pytania mają jedynie zaspokoić ciekawość recenzenta w zetknięciu z Doktorantem, który w samej dyskusji pracy wskazuje wysoką kompetencję i znajomość literatury przedmiotu. Uzyskane odpowiedzi nie wpłyną zatem na moją pozytywną ocenę wykonanej pracy, zaplanowanego porównania, przedstawionych wyników, wniosków, ich interpretacji i dyskusji.

Podsumowując moją ocenę przedstawionej do recenzji rozprawy, stwierdzam we wniosku końcowym, że rozprawa doktorska lek. Łukasz Jankowskiego p.t. „Ocena wartości rokowniczej cząstkowej rezerwy wieńcowej u pacjentów poddanych koronarografii” stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, dowodzi posiadania wiedzy teoretycznej w dyscyplinie nauki medycyny oraz umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, spełniając w pełni formalne i merytoryczne warunki stawiane rozprawom doktorskim, określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789 ze zm.) w związku z art. 179 ust. 1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 roku przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669 ze zm.), a zatem Doktorant powinien zostać dopuszczony do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jestem usatysfakcjonowany przedstawioną dysertacją doktorską, bowiem niezależnie od spełnienia warunków oryginalności pracy, mam głębokie przekonanie, że kliniczne prace doktorskie powinny również przynosić korzyści chorym – lepiej badanym, lepiej stratyfikowanym pod względem ryzyka sercowo-naczyniowego, starannie obserwowanym w trakcie leczenia, z czym niewątpliwie mamy do czynienia w recenzowanej pracy doktorskiej.


prof. dr hab. med. dr h.c. Krzysztof J. Filipiak, FESC

Prof. dr hab. n. med.
KRZYSZTOF J. FILIPIAK
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista hipertensjolog
farmakolog kliniczny
KARDIOLOG
9714796

